RECEIVED
APR - 3 2018
Sterne Kessler Goldstein & Fox, P.L.L.C.
C.WARD

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
Calvo, Paul A
STERNE, KESSLER, GOLDSTEIN & FOX P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20005-3934
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing *(day/month/year)*: 23 March 2018 (23-03-2018)
Applicant's or agent's file reference: 3338059PC02	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No.: PCT/US2017/059740	International filing date *(day/month/year)*: 2 November 2017 (02-11-2017)
Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   How? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   The applicant may **submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority** to the International Bureau. These comments will be made available to the public after international publication. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established.

   Shortly after the expiration of **18 months from the priority date, the international application will be published** by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before the completion of the technical preparations for international publication (Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3).

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for **entry into the national phase** before those designated Offices. In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months. For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

   Within **22 months from the priority date, the applicant may request that a supplementary international search be carried out** by a different International Searching Authority that offers this service (Rule 45*bis*.1). The procedure for requesting supplementary international search is described in the *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 8.006-8.032.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	TORENVLIET-BERRUTI, Barbara Tel: +31 (0)70 340-4939

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
3338059PC02		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2017/059740	2 November 2017 (02-11-2017)	3 November 2016 (03-11-2016)
Applicant		
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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 5 sheets.

[X] 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:
      [X] 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. [X] 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,**
   [X] 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,**
   [X] 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. 9A-F
      [ ] as suggested by the applicant
      [X] 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 SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/059740

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:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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 forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/059740

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K19/00 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

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)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/081173 A2 (CYTOMX THERAPEUTICS LLC [US]; STAGLIANO NANCY E [US]; WEST JAMES W [US]) 15 July 2010 (2010-07-15) cited in the application paragraphs [0131], [0196], [0197], [0210], [0242], [0257], [0258] paragraphs [0297] - [0299], [0376], [0391]	1-6,9-27
X	WO 2016/149201 A2 (CYTOMX THERAPEUTICS INC [US]) 22 September 2016 (2016-09-22) cited in the application paragraph [0233] table 23 paragraphs [0198], [0202], [0236], [0259], [0371]	1-6,9-23

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* 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
13 March 2018	23/03/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brouns, Gaby

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/059740

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 059 319 A1 (PRESTIGE BIOPHARMA PTE LTD [SG]) 24 August 2016 (2016-08-24) sequence 36 claim 12 paragraph [0056]	21,22
A	WO 2016/115275 A1 (HOPE CITY [US]; THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY AND HEALTH SYSTEM INNOVATI) 21 July 2016 (2016-07-21) examples 10-14 page 2, lines 1-7	1-27
A	JOSEPH M. RYAN ET AL: "Enhancing the safety of antibody-based immunomodulatory cancer therapy without compromising therapeutic benefit: Can we have our cake and eat it too?", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 16, no. 5, 25 February 2016 (2016-02-25), pages 655-674, XP055448265, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2016.1152256	1-27
T	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 January 2018 (2018-01-01), PRICE K D ET AL: "Nonclinical safety evaluation of two distinct second generation variants of anti-CTLA4 monoclonal antibody, ipilimumab, in monkeys", XP002779024, Database accession no. EMB-620384233	
T	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 July 2017 (2017-07-01), KORMAN A J ET AL: "Next-generation anti-CTLA-4 antibodies", XP002779025, Database accession no. EMB-619155523	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/059740

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010081173 A2	15-07-2010	AU 2010203353 A1	11-08-2011
		AU 2016225810 A1	22-09-2016
		BR PI1006141 A2	23-02-2016
		CA 2749339 A1	15-07-2010
		CN 102482347 A	30-05-2012
		CN 106995495 A	01-08-2017
		EP 2385955 A2	16-11-2011
		JP 5851842 B2	03-02-2016
		JP 6271476 B2	31-01-2018
		JP 2012514982 A	05-07-2012
		JP 2015193654 A	05-11-2015
		JP 2017200955 A	09-11-2017
		RU 2011133819 A	20-02-2013
		US 2010189651 A1	29-07-2010
		US 2012149061 A1	14-06-2012
		US 2012207756 A1	16-08-2012
		US 2013309230 A1	21-11-2013
		US 2014024810 A1	23-01-2014
		US 2016228546 A1	11-08-2016
		US 2017081397 A1	23-03-2017
		WO 2010081173 A2	15-07-2010
WO 2016149201 A2	22-09-2016	AU 2016233495 A1	26-10-2017
		CA 2978942 A1	22-09-2016
		EP 3268392 A2	17-01-2018
		KR 20170135860 A	08-12-2017
		SG 11201707383P A	30-10-2017
		US 2016311903 A1	27-10-2016
		WO 2016149201 A2	22-09-2016
EP 3059319 A1	24-08-2016	CN 105658799 A	08-06-2016
		EP 3059319 A1	24-08-2016
		JP 2016533769 A	04-11-2016
		US 2016281106 A1	29-09-2016
		WO 2015053523 A1	16-04-2015
WO 2016115275 A1	21-07-2016	EP 3244907 A1	22-11-2017
		WO 2016115275 A1	21-07-2016

Information on Search Strategy - Pilot phase (see OJ 2015, A86)
The type of information contained in this sheet may change during the pilot for improving the usefulness of this new service.

Application Number
PCT/US2017/059740

TITLE: ACTIVATABLE ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES AND USES THEREOF

APPLICANT: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

IPC CLASSIFICATION: C07K16/28, C07K19/00, A61K39/395, A61P35/00

EXAMINER: Brouns, Gaby

CONSULTED DATABASES: DOSYS, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL

CLASSIFICATION SYMBOLS DEFINING EXTENT OF THE SEARCH:

IPC:

CPC: C07K16/2818, A61K2039/505, C07K2317/24, C07K2317/41, C07K2317/76, C07K2317/92, C07K2317/94, C07K2319/50

FI/F-TERMS:

KEYWORDS OR OTHER ELEMENTS FEATURING THE INVENTION:
ipilimumab, yervoy, mdx_010, BMS_734061, 10D1, ctla_4, cd152
probod+, activatable, (mask+ 2d (moiet+ or linker+ or peptid+)), (antibod+ d prodrug?)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2017/059740	02.11.2017	03.11.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 C07K19/00 A61K39/395 A61P35/00

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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 usually 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 notifed 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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	Brouns, Gaby Telephone No. +31 70 340-0

Box No. I Basis of the 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:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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 forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

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)	Yes:	Claims	2-8
	No:	Claims	1, 9-27
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	7, 8
	No:	Claims	1-6, 9-27
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-27
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

The application relates to the anti-CTLA4 antibody ipilimumab which has been modified by various masking moieties (MM), linked to the variable domain of the immunoglobulin light chain via various cleavable moieties (CM). For some of the activatable antibodies it has been shown that tumor growth is reduced in an xenograft model to a similar extent as unmodified ipilimumab. The normal cells of the immune system were not activated by the activatable ipilimumab, in contrast to unmodified ipilimumab.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 24-27 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 24-27 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound.

CITED DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2010/081173 A2 (CYTOMX THERAPEUTICS LLC [US]; STAGLIANO NANCY E [US]; WEST JAMES W [US) 15 July 2010 (2010-07-15) cited in the application

D2 WO 2016/149201 A2 (CYTOMX THERAPEUTICS INC [US]) 22 September 2016 (2016-09-22)cited in the application

D3 EP 3 059 319 A1 (PRESTIGE BIOPHARMA PTE LTD [SG]) 24 August 2016 (2016-08-24)

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

(i) D1 explicitly mentions a plasmin or caspase activatable ipilimumab coupled to a MM in [0196, 0197]. In view of figure 1, it is considered that in the activatable antibodies (AA) of D1 the light chain has the structural arrangement from N-terminus

to C-terminus MM-CM-VL. The configuration of claims 12 and 13 is shown in [0131] of D1 and the use of a spacer is foreseen in [0257, 0258]. A toxin ([0242]), detectable moiety or diagnostic agent ([0210]) may be attached. The AA can be incorporated into a pharmaceutical composition with a carrier ([0376]) and combination with additional therapeutic agents is foreseen ([0391]). Vectors for expression of the AA are disclosed in [0297-0299], and treatment of melanoma is disclosed in [0197]. Activatable ipilimumab is also disclosed in **D2** ([0233]; table 23; [0198, 0202, 0236, 0259, 0371]).

The subject-matter of claims 1, 9-20 and 22-27 lacks novelty (**Art. 33(2) PCT**).

(ii) D3 discloses the sequence of the heavy chain (HC) of ipilimumab, it is intended to use a vector to express said HC (see for instance [0056]; claim 12). Since the scope of claims 21 and 22 encompasses only the unmodified HC sequence, D3 anticipates the subject-matter of said claims (**Art. 33(2) PCT**).

(iii) The subject-matter of claims 2-8 appears not to be disclosed in the prior art (**Art. 33(2) PCT**).

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

(i) D1 as discussed above is considered to represent the closest prior art disclosing activatable ipilimumab comprising a CM and MM ([0196, 0197]).

From this the subject-matter of claim 2 differs in the definition of the MM.

As in D1 [0003-0005], the intended effect of the difference is that toxicity of ipilimumab is reduced whilst anti-tumor activity is comparable to unmodified ipilimumab.

The problem to be solved may thus be seen as how to provide a modified ipilimumab with reduced toxicity whilst maintaining comparable anti-tumor activity.

(ii) The examples show *in vivo* efficacy of such modified ipilimumab antibodies for a limited number of specific CM-MM combinations, and inventive step may be acknowledged for said exemplified combinations.

(iii) Claims 2-6 encompass many ipilimumab CM-MM combinations for which it has not been shown that they have reduced toxicity whilst maintaining comparable anti-tumor activity. As discussed above, D1 relates to AA including ipilimumab, and discusses methods of identifying modified AA which maintain activity with reduced toxicity (fig. 3). In as far as claims 2-6 relate to combinations of ipilimumab-CM-MM for which no effect has been demonstrated, said claims lack inventive step as being arbitrary alternatives of the ipilimumab AA of D1 (**Art. 33(3) PCT**).

(iv) The subject-matter of claims 7 and 8 appears to comprise an inventive step (**Art. 33(3) PCT**).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claims 2 and 4-8 refer to MM and CM defined by arbitrary names which have no clear meaning in the art (**Art. 6 PCT**) and would need to be replaced by the corresponding SEQ ID NOs.

***

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO/ISA)

General information

For all international applications, the competent International Searching Authority **(ISA)** will establish an international search report **(ISR)** accompanied by a written opinion of the International Searching Authority **(WO/ISA)**. The **WO/ISA** may be responded to by

- filing informal comments with the **International Bureau of WIPO (IB)** (where no demand for international preliminary examination **(demand)** is filed)
- filing amendments under Art. 19 PCT (this can be done whether or not a **demand** is filed)
- filing amendments under Art. 34 PCT and/or formal observations in response to objections raised in the **WO/ISA** (where a **demand** *is* actually filed)

This document explains these possibilities.

Filing informal comments

After receipt of the **ISR and WO/ISA**, the applicant may file informal comments on the **WO/ISA, directly with the IB** (see International Search and Preliminary Examination Guidelines 2.15). These will be communicated to the designated/elected Offices, together with the International Preliminary Report on Patentability **(IPRP)** at 30 months from the priority date.

Amending claims under Art. 19 PCT

The applicant may file **amended claims** under Art. 19 PCT, **directly with the IB** by the later of the following dates:

- 2 months from the date of mailing of the **ISR** and the **WO/ISA**
- 16 months from the priority date

However, any such amendment received by the **IB** after the expiration of the applicable time limit shall be **considered to have been received on time** by the **IB**, if it reaches it **before** the technical preparations for international publication have been completed (the 15th day prior to the date of publication, see PCT Applicant's Guide, International Phase, 9.013).

For further information, please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220.

Please also note that, when filing amended claims under Art. 19 PCT, such amendments shall be **accompanied by a letter** identifying the amendments made and also the basis for the amendments in the application as originally filed (Rule 46.5(b) PCT). Where a **demand** is filed, failure to comply with this requirement may result in the amendments being ignored in the International Preliminary Examination Report **(IPER)**, see Rule 70.2(c-*bis*) PCT.

PNSDOCID: <XS 2007040106K I >

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the **WO/ISA** will be considered to be the written opinion of the International Preliminary Examining Authority (**IPEA**). Where the **WO/ISA** issued by the **EPO** as **ISA** gives a positive opinion on the international application and the invention to which it relates, filing a **demand** with the **EPO** as **IPEA** would normally be unnecessary, since a positive IPRP would anyway be established by the IB based on the WO/ISA (see also further below).

If the applicant wishes to file a **demand** (for example, to allow him to argue his case in international preliminary examination with regard to objections raised in a negative **WO/ISA** before the **IPEA** issues an **IPER**), this must be done before expiration of **3 months after the date of mailing of the ISR and WO/ISA** or **22 months after priority date,** whichever expires later (Rule 54*bis* PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1(b) PCT) or within the time limit set for reply to any written opinion issued during international preliminary examination by the **IPEA**.

If a **demand** is filed at the **EPO** as **IPEA** and no comments/amendments have been received by the time the **EPO** starts drawing up the **IPER** (Rule 66.4*bis* PCT), the **WO/ISA** will be transformed by the **IPEA** into an **IPER** (also called the **IPRP (Chapter II)** which would merely reflect the content of the **WO/ISA** (OJ 10/2011, 532). The **demand** can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Please also note that, when filing amendments under Art. 34 PCT, such amendments shall be accompanied by a letter which identifies the amendments made and also the basis for the amendments in the application as originally filed (Rule 66.8(a) PCT). Failure to comply with this requirement may result in the amendments being ignored in the **IPER (IPRP (Chapter II))**, see Rule 70.2(c-*bis*) PCT.

Filing a request for supplementary international search

The applicant may, with the **IB**, file a request for **supplementary international search** under Rule 45*bis*.1 PCT. The present **ISR** and **WO/ISA** may also be taken into account in the execution of that supplementary international search, provided that these are available to the Authority charged with this task before it starts the supplementary search (Rule 45*bis*.5 PCT).

This kind of request **cannot be filed specifying the ISA** who did the **international search**.

More information on this topic can be found in the **PCT Applicant's Guide**, Chapter 8 (http://www.wipo.int/pct/en/guide/ip08.html).

End of the international phase

Where no **demand** is filed, at the end of the international phase, the **IB** will transform the **WO/ISA** into the IPRP (PCT Chapter I) (Rule 44*bis* PCT), which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. Where a demand is filed, the **WO/ISA** is not transformed into an **IPRP (Chapter I)** by the **IB**, but rather the **IPEA** will establish an **IPER**, (the IPER is the same as the IPRP (PCT Chapter II), see Rule 70.15 PCT).

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID: <XS 2006100103CE I >

NTICUERPOS ANTI ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4) ACTIVABLES Y SUS USOS

Antecedentes de la Invención

El sistema inmunológico es capaz de controlar el desarrollo del tumor y mediar la regresión del tumor. Esto requiere la generación y activación de células T específicas de antígenos tumorales. Múltiples receptores coestimuladores de células T y reguladores negativos de las células T, o receptores coinhibidores, actúan en conjunto para controlar la activación, proliferación y ganancia o pérdida de la función efectora de las células T. Entre las moléculas coestimuladoras y coinhibidoras de células T más tempranas y mejor caracterizadas se encuentran CD28 y CTLA-4. Rudd *et al.* (2009) *Immunol. Rev.* 229: 12. CD28 proporciona señales coestimuladoras para el acoplamiento del receptor de células T mediante la unión a ligandos B7-1 y B7-2 en células presentadoras de antígeno, mientras que CTLA-4 proporciona una proliferación y función de células T reguladoras por disminución de la señal negativa. CTLA-4, que también se une a los ligandos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) pero con mayor afinidad que CD28, actúa como un regulador negativo de la función de las células T tanto a través de vías de células autónomas (o intrínsecas) y células no autónomas (o extrínsecas). El control intrínseco de la función efectora

(T_{eff}) de CD8 y CD4 T está mediado por la expresión de superficie inducible de CTLA-4 como resultado de la activación de células T, y la inhibición de la proliferación de células T y proliferación de citoquinas mediante el acoplamiento multivalente de ligandos B7 en células oponentes. Peggs *et al.* (2008) *Immunol. Rev.* 224:141.

Los anticuerpos anti-CTLA-4, cuando están reticulados, suprimen la función de las células T *in vitro*. *Krummel & Allison (1995) J. Exp. Med.* 182:459; Walunas *et al.* (1994) *Immunity* 1:405. Las células T reguladoras (T_{regs}), que expresan CTLA-4 en forma constitutiva, controlan la función de células T efectoras (T_{eff}) de una manera no autónoma de célula. Las T_{regs} que son deficientes para CTLA-4 tienen capacidad supresora alterada (Wing *et al.* (2008) *Science* 322:271) y los anticuerpos que bloquean la interacción de CTLA-4 con B7 pueden inhibir la función de T_{reg} (Read *et al.* (2000) *J. Exp. Med.* 192:295; Quezada *et al.* (2006) *J. Clin. Invest.* 116:1935). Más recientemente, las T_{effs} también han demostrado controlar la función de las células T a través de vías extrínsecas (Corse & Allison (2012) *J. Immunol.* 189:1123; Wang *et al.* (2012) *J. Immunol.* 189:1118). El control extrínseco de la función las células T por T_{regs} y T_{effs} se produce a través de la capacidad de las células CTLA-4 positivas para eliminar los ligandos B7 en las células presentadoras de antígeno, de este modo se limita su

potencial coestimulador. Qureshi *et al.* (2011) *Science* 332: 600; Onishi *et al.* (2008) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:10113. El bloqueo de anticuerpos de las interacciones de CTLA-4/B7 se considera que promueve la activación de T_{eff} mediante la interferencia con las señales negativas transmitidas por el acoplamiento de CTLA-4; este control intrínseco de la activación y proliferación de las células T puede promover la proliferación de T_{eff} y T_{reg} (Krummel & Allison (1995) *J. Exp. Med.* 182:459; Quezada *et al.* (2006) *J. Clin. Invest.* 116:1935). En estudios tempranos con modelos animales, el bloqueo de anticuerpos de CTLA-4 se demostró para exacerbar la autoinmunidad. Perrin *et al.* (1996) *J. Immunol.* 157:1333; Hurwitz *et al.* (1997) *J. Neuroimmunol.* 73:57. Mediante la extensión a la inmunidad tumoral, la capacidad de anti-CTLA-4 para causar la regresión de los tumores establecidos proporcionó un ejemplo espectacular del potencial terapéutico del bloqueo de CTLA-4. Leach *et al.* (1996) *Science* 271:1734.

Se seleccionaron anticuerpos humanos para CTLA-4 humano, ipilimumab y tremelimumab, para inhibir las interacciones de CTLA-4-B7 (Keler *et al.* (2003) *J. Immunol.* 171:6251; Ribas *et al.* (2007) *Oncologist* 12:873) y se han analizado en una variedad de ensayos clínicos para múltiples tumores malignos. Hoos *et al.* (2010) *Semin. Oncol.* 37:533; Ascierto *et al.* (2011) *J. Transl. Med.* 9:196. Se observaron

con frecuencia regresiones tumorales y estabilización de la enfermedad, y el tratamiento con estos anticuerpos se ha acompañado de eventos adversos con infiltrados inflamatorios capaces de afectar una variedad de sistemas de órganos. En 2011, ipilimumab, que tiene una región constante de IgG1, se aprobó en los Estados Unidos de América y la Unión Europea para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico basado en una mejora en la supervivencia general en un ensayo de fase III de pacientes previamente tratados con melanoma avanzado. Hodi *et al.* (2010) *N. Engl. J. Med.* 363:711.

El tratamiento con ipilimumab, sin embargo, ha sido obstaculizado por toxicidades limitantes de dosis, tal como colitis. Di Giacomo *et al.* (2010) *Seminars in Oncology* 37:499. Por consiguiente, existe la necesidad de anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados, tales como formas modificadas de ipilimumab, con toxicidad reducida pero con eficacia antitumoral comparable. Tales anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados pueden ser agentes antitumorales más eficaces que los anticuerpos actuales.

Breve Descripción de la Invención

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables que comprenden una cadena pesada que comprende un dominio VH y una cadena liviana que comprende un resto enmascarador (MM), un resto escindible (CM), y un dominio VL. Tales anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables

tienen actividad de unión a CTLA-4 en el microambiente tumoral, donde el resto enmascarador se elimina por escisión proteolítica del resto escindible por proteasas específicas del tumor, pero exhiben una unión muy reducida a CTLA-4 fuera del tumor. De esta manera los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables de la presente invención retienen actividad antitumoral mientras que reducen los efectos secundarios asociados con actividad anti-CTLA-4 fuera del tumor.

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados, tales como un ipilimumab mejorado, en particular un anticuerpo activable que cuando se activa se une al antígeno 4 del linfocítico T citotóxico. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de complementariedad (CDRs) CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende:

(a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un resto enmascarador (MM),

donde la cadena liviana tiene la disposición estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal:

(a) un resto enmascarador (MM);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562).

En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende una cadena pesada y una cadena liviana de modo que la cadena liviana tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la cadena liviana, MM-CM-VL. Como se usa en la presente, el fragmento N-terminal que se une al dominio VL se denomina como el predominio y comprende MM y CM.

En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende un anticuerpo completo, es decir, un anticuerpo que comprende dos cadenas pesadas de longitud completa maduras y dos cadenas livianas de longitud completa maduras. En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un scFv o un scAb. En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende un anticuerpo monoclonal.

En algunas modalidades, el CM funciona como un sustrato para una proteasa. En algunas modalidades, el CM se selecciona del grupo de CMs provistos en la Tabla 3. En algunas modalidades, el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001 (SEQ ID NO: 297), 2003 (SEQ ID NO: 298), 2005 (SEQ ID NO: 299), 2006 (SEQ ID NO: 300), 2007 (SEQ ID NO: 301), 2008 (SEQ ID NO: 302), 2009 (SEQ ID NO: 303), 2011 (SEQ ID NO: 304), 2012 (SEQ ID NO: 305), 3001 (SEQ ID NO: 306), 3006 (SEQ ID NO: 307), 3007 (SEQ ID NO: 308), 3008 (SEQ ID NO: 309), 3009 (SEQ ID NO: 310), 3011 (SEQ ID NO: 311), y 3012 (SEQ ID NO: 312). En algunas modalidades, el CM es 2001 (SEQ ID NO: 297). En algunas modalidades, el CM es 2011 (SEQ ID NO: 304). En algunas modalidades, el CM es 2012 (SEQ ID NO: 305).

En algunas modalidades, el MM se selecciona del grupo que consiste en los MMs provistos en las Tablas 4-6. En algunas modalidades, el MM se selecciona del grupo que

consiste en YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), YV03, (SEQ ID NO: 3), YV04 (SEQ ID NO: 4), YV09, (SEQ ID NO: 9), YV23 (SEQ ID NO: 23), YV24 (SEQ ID NO: 24), YV35 (SEQ ID NO: 35), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV61 (SEQ ID NO: 60), YV62 (SEQ IDNO: 61), YV63 (SEQ ID NO: 62), YV64 (SEQ ID NO: 63), YV65 (SEQ ID NO: 64), y YV66 (SEQ ID NO: 65); y el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, y 2012. En algunas modalidades, el MM es YV39 y el CM es 2011. En algunas modalidades, el MM es YV39 y el CM es 2012. En algunas modalidades, el MM es YV39 y el CM es 2001.

En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 353 y una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 356 a 529.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden una cadena liviana que tiene un prodominio y VL correspondiente al prodominio y VL de la SEQ ID NOs: 356 a 529. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden una cadena liviana que tiene un prodominio y VL de la SEQ ID NOs: 564, 565, o 563. En una modalidad, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende una cadena liviana que tiene un prodominio y VL de la SEQ ID NO: 564.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden una secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a la SEQ ID NO: 345. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden una secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena liviana que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 564, 565, y 563.

En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende una combinación de secuencia de la cadena pesada SEQ ID NO: 353 y secuencia de la cadena liviana SEQ ID NO: 449, 473, o 383. En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende una combinación de secuencia de la cadena pesada SEQ ID NO: 349 y secuencia de la cadena liviana SEQ ID NO: 448, 472, o 382.

En la presente se proporciona un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que, cuando se activa, se une específicamente al CTLA-4 humano y se denomina como un anticuerpo anti-CTLA-4 activable activado. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable activado se une a CTLA-4 con la misma afinidad de unión que ipilimumab. En la presente también se proporciona un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que no se une a CTLA-4 tan efectivamente

como ipilimumab debido a que el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende una cadena pesada y una cadena liviana que comprende un prodominio que comprende un MM y CM ligados a la cadena liviana de ipilimumab de modo que el prodominio reduce la capacidad del ipilimumab para unir a CTLA-4

En algunas modalidades, el anticuerpo activable se une a CTLA-4 humano con una EC_{50} de 1 µg/mL o más alto como se mide por citometría de flujo. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se unen a CTLA-4 con una EC_{50} de 5 µg/mL o mayor, 10 µg/mL o mayor, 20 µg/mL o mayor, o 40 µg/mL o mayor.

En algunas modalidades, el MM es un polipéptido de no más de 40 aminoácidos de longitud. En algunas modalidades, el MM es un polipéptido que es no más de 50% idéntico a cualquier ligando natural del anticuerpo. En algunas modalidades, el MM no comprende más de 25% de identidad de la secuencia de aminoácidos con CTLA-4. En algunas modalidades, el MM no comprende más de 10% identidad de la secuencia de aminoácidos con CTLA-4.

Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables de la descripción se activan cuando el resto escindible es escindido por una proteasa. En algunas modalidades, la proteasa es producida por un tumor que está proximidad a las células T que expresan CTLA-4. En algunas modalidades, la proteasa es producida por un tumor que está co-localizado con

las células T que expresan CTLA-4. En algunas modalidades, la proteasa se selecciona del grupo de proteasas provista en la Tabla 1 proporcionada a continuación. En algunas modalidades, la proteasa se selecciona del grupo que consiste en una metaloproteasa de matriz (MMP), una trombina, una elastasa de neutrófilos, una cisteína proteasa, una legumina y una serina proteasa, tal como una matriptasa o una uroquinasa (uPA). En algunas modalidades, la proteasa se selecciona del grupo que consiste en MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, MMP14, MMP17, legumina, matriptasa y uPA, o una combinación de una o más de tales proteasas. En algunas modalidades, el CM se escinde mediante una metaloproteasa de matriz (MMP) y una serina proteasa. En algunas modalidades, el CM se escinde mediante una metaloproteasa de matriz (MMP), una serina proteasa y una legumina.

Tabla 1: Ejemplos de proteasas y/o enzimas

ADAMS, ADAMTS, *e.g.*	Cisteína proteinasas, *por ejemplo*,	Serina proteasas, *por ejemplo*,
ADAM8	Cruzipaína	proteína C activada
ADAM9	Legumina	Catepsina A
ADAM10	Otubaína-2	Catepsina G
ADAM12		Quimasa
ADAM15	KLKs, *por ejemplo*,	Proteasas de factor de coagulación
ADAM17/TACE	KLK4	(*por ejemplo*, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa)
ADAMDEC1	KLK5	
ADAMTS1	KLK6	Elastasa
ADAMTS4	KLK7	Granzima B
ADAMTS5	KLK8	Guanidinobenzoatasa
	KLK10	HtrA1
Aspartato proteasas, *por ejemplo*,	KLK11	Elastasa de neutrófilos humanos

BACE	KLK13	Lactoferrina
Renina	KLK14	Marapsina
		NS3/4A
Catepsinas aspárticas, *por ejemplo*,	Metaloproteinasas, *por ejemplo*,	PACE4
Catepsina D	Meprina	Plasmina
Catepsina E	Neprilisina	PSA
	PSMA	tPA
Caspasas, *por ejemplo*,	BMP-1	Trombina
Caspasa 1		Triptasa
Caspasa 2	MMPs, *por ejemplo*,	uPA
Caspasa 3	MMP1	
Caspasa 4	MMP2	Tipo II
Caspasa 5	MMP3	Serina Proteasas de transmembrana (TTSPs), *por ejemplo*,
Caspasa 6	MMP7	DESC1
Caspasa 7	MMP8	DPP-4
Caspasa 8	MMP9	FAP
Caspasa 9	MMP10	Hepsina
Caspasa 10	MMP11	Matriptasa-2
Caspasa 14	MMP12	MT-SP1/Matriptasa
	MMP13	TMPRSS2
Cisteína catepsinas, *por ejemplo*,	MMP14	TMPRSS3
Catepsina B	MMP15	TMPRSS4
Catepsina C	MMP16	
Catepsina K	MMP17	
Catepsina L	MMP19	
Catepsina S	MMP20	
Catepsina V/L2	MMP23	
Catepsina X/Z/P	MMP24	
	MMP26	
	MMP27	

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 activables que también comprenden uno o más péptidos ligadores. En algunas modalidades, el péptido ligador está entre el MM y el CM. En algunas modalidades, el péptido ligador está entre el CM y el VL. En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende un primer péptido ligador

(LP1) y un segundo péptido ligador (LP2). En algunas modalidades, el anticuerpo activable comprende una cadena pesada y una cadena liviana de modo que la cadena liviana tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la cadena liviana, MM-LP1-CM-LP2-VL. En algunas modalidades, el LP1 y el LP2 no son idénticos entre sí. En algunas modalidades, el LP1 y el LP2 son idénticos entre sí. En algunas modalidades, el prodominio comprende MM-LP1-CM-LP2.

En algunas modalidades, el LP1 y/o el LP2 comprenden un polímero glicina-serina. En algunas modalidades, el LP1 y/o el LP2 comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en (GS)n (SEQ ID NO: 532), (GGS)n (SEQ ID NO: 533), (GSGGS)n (SEQ ID NO: 534), y (GGGS)n (SEQ ID NO: 535), donde n es un número entero de al menos uno. En algunas modalidades, el LP1 comprende la secuencia de aminoácidos GGGSSGGS (SEQ ID NO: 542). En algunas modalidades, el LP2 comprende la secuencia de aminoácidos GGGS (SEQ ID NO: 543).

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 activables que también comprenden un espaciador. En algunas modalidades, el espaciador se une directamente al MM y tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: espaciador-MM-CM-VL. En algunas modalidades, el espaciador comprende una secuencia de

aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en QGQSGQG (SEQ ID NO: 544), GQSGQG (SEQ ID NO: 545), QGQSGS (SEQ ID NO: 546), QGQSGQ (SEQ ID NO: 547), QSGQG (SEQ ID NO: 548), GQSGS (SEQ ID NO: SEQ ID NO: 549), QGQSG (SEQ ID NO: 550), SGQG (SEQ ID NO: 551), QSGS (SEQ ID NO: 552), QGQS (SEQ ID NO: 553), GQG, SGS, QGQ, QG, GS, G, S, y Q. En algunas modalidades, el espaciador y el MM comprenden la secuencia de aminoácidos QGQSGSCRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 556).

En la presente también se proporcionan anticuerpos activables que comprenden un agente tóxico, tal como una dolastatina, una auristatina, una auristatina E, una monometil auristatina E (MMAE), un maitansinoide, una duocarmicina, una caliqueamicina, una pirrolobenzodiazepina o uno de sus derivados. En algunas modalidades, el agente tóxico se conjuga con el anticuerpo activable a través de un ligador. En algunas modalidades, el ligador es un ligador escindible. En algunas modalidades, el ligador es un ligador no escindible.

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 activables que comprenden un resto detectable. En algunas modalidades, el resto detectable es un agente de diagnóstico.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-CTLA-4 activable descrito en la presente. En algunas modalidades, la

composición farmacéutica comprende un agente terapéutico adicional.

En la presente también se proporcionan molécula de ácido nucleicos aislado que codifica las cadenas pesadas y/o livianas de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente, los vectores que comprenden una o más moléculas de ácido nucleico aisladas, y métodos de producir un anticuerpo activable mediante el cultivo de una célula que comprende el vector o vectores en condiciones que producen la expresión del anticuerpo activable.

En la presente se proporcionan métodos de producción de un anticuerpo activable, el método que comprende: (a) cultivar una célula que comprende un constructo de ácido nucleico que codifica el anticuerpo activable descrito en la presente en condiciones que producen la expresión del anticuerpo activable, y (b) recuperar el anticuerpo activable.

En la presente se proporcionan métodos de reducción de la actividad de CTLA-4 que comprende administrar una cantidad efectiva del anticuerpo activable descrito en la presente o composiciones farmacéuticas que comprende un anticuerpo anti-CTLA-4 activable descrito en la presente a un sujeto que lo necesita.

En la presente se proporcionan métodos de bloqueo de un ligando natural a CTLA-4 que comprende administrar una

cantidad efectiva de los anticuerpos activables descritos en la presente o composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-CTLA-4 activable descrito en la presente a un sujeto que lo necesita.

En la presente se proporcionan métodos de tratamiento, alivio de un síntoma de, o retraso de la progresión de un trastorno relacionado con CTLA-4 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los anticuerpos activables descritos en la presente o las composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-CTLA-4 activable descrito en la presente a un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, el trastorno relacionado con CTLA-4 es un cáncer En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma, tal como melanoma no resecable o metastásico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, sarcoma o cáncer de piel. En algunas modalidades, el trastorno relacionado con CTLA-4 es un trastorno que se sabe que es tratable con ipilimumab.

Cuando los aspectos o modalidades de la invención se describen en términos de un grupo Markush u otra agrupación de alternativas, la presente invención abarca no solo al grupo entero enumerado como un todo, sino también a cada miembro del grupo individualmente y a todos los posibles

subgrupos. del grupo principal, y también el grupo principal ausente uno o más de los miembros del grupo. La presente invención también contempla la exclusión explícita de uno o más de cualquiera de los miembros del grupo en la invención reivindicada.

Breve Descripción de las Figuras

Las FIGs. 1A a 1C muestran los volúmenes tumorales en función de los días pos-implante tumoral en ratones (n = 10) tratados con (i) un anticuerpo IgG2a de ratón no relacionado (FIG. 1A), (ii) un anticuerpo IgG2a anti-CTLA-4 (9D9) de ratón (FIG. 2B), o (iii) un anticuerpo 9D9 activable (FIG. 1C). Todos los anticuerpos y anticuerpos activables se dosificaron a 25 µg/ratón. El anticuerpo 9D9 activable comprende MY11 (SEQ ID NO: 294) como el resto enmascarador y 2001 (SEQ ID NO: 297) como el resto escindible. "TF" indica la cantidad de ratones libres de tumor al final de cada experimento. El anticuerpo IgG2a de ratón no relacionado y el anticuerpo IgG2a anti-CTLA-4 (9D9) de ratón se usaron como controles.

Las FIGs. 2A a 2C muestran la frecuencia de células T reguladoras en el tumor (FIG. 2A) y proliferación y activación de células T reguladoras en el bazo (FIGs. 2B y 2C) de ratones tratados con diferentes anticuerpos IgG2a anti-CTLA-4 (9D9) activables de ratón. Los diferentes anticuerpos 9D9 activables comprende (i) MY03 (SEQ ID NO:

293) o MY11 (SEQ ID NO: 294) como el resto enmascarador y (2) 0003 (SEQ ID NO: 320), 1004 (SEQ ID NO: 323), o 2001 (SEQ ID NO: 297) como el resto escindible. El anticuerpo IgG2a de ratón no relacionada ("DT 1D12 mg2a") y el anticuerpo IgG2a anti-CTLA-4 (9D9) de ratón ("9D9 mg2a") se usaron como controles. En la FIG. 2A, la frecuencia de células T reguladoras se muestra como porcentaje de células T CD4+ totales que son Foxp3+ en el tumor. Las FIGs. 2B y 2C muestran la frecuencia de células T reguladoras proliferantes (Ki-67+) y activadas (ICOS+), como un porcentaje de células T Foxp3+, en el bazo, respectivamente.

Las FIGs. 3A a 3E muestran la capacidad de diferentes anticuerpos anti-CTLA-4 activables (isotipo IgG1 humano) para unirse a CTLA-4 humano, medido *in vitro* con un ensayo de unión ELISA. Ipilimumab ("YV1") se usó como un control en todos los experimentos. En la FIG. 3A, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV04 (SEQ ID NO: 4), YV06 (SEQ ID NO: 6), YV09 (SEQ ID NO: 9), o YV23 (SEQ ID NO: 23) como el resto enmascarador. En la FIG. 3B, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV27 (SEQ ID NO: 27), YV29 (SEQ ID NO: 29), YV32 (SEQ ID NO: 32), o YV33 (SEQ ID NO: 33) como el resto enmascarador. En la FIG. 3C, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV35 (SEQ ID NO: 35) o YV41 (SEQ ID NO: 41) como el resto enmascarador. En la FIG. 3D, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables

comprenden YV24 (SEQ ID NO: 24), YV39 (SEQ ID NO: 39), YV51 (SEQ ID NO: 51), YV52 (SEQ ID NO: 52), o YV53 (SEQ ID NO: 53) como el resto enmascarador. En la FIG. 3E, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV54 (SEQ ID NO: 54), YV55 (SEQ ID NO: 55), YV56 (SEQ ID NO: 56), YV57 (SEQ ID NO: 57), o YV58 (SEQ ID NO: 58) como el resto enmascarador. En las FIGs. 3A a 3E, todos los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden 2001 (SEQ ID NO: 297) como el resto escindible.

Las FIGs. 4A a 4D muestran la capacidad de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables adicionales (isotipo IgG1 humano) para unirse al CTLA-4 humano, medido *in vitro* con un ensayo de unión ELISA. Ipilimumab ("YV1") se usó como un control en todos los experimentos. En la FIG. 4A, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV04, YV06, YV09, YV23, YV27, o YV29 como el resto enmascarador. En la FIG. 4B, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV32, YV33, YV35, o YV41 como el resto enmascarador. En la FIG. 4C, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV24, YV39, YV51, YV52, o YV53 como el resto enmascarador. En la FIG. 4D, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV54, YV55, YV56, YV57, o YV58 como el resto enmascarador. En la FIGs. 4A a 4D, todos los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden 3001 como el resto escindible.

Las FIGs. 5A a 5F muestran la capacidad de varios anticuerpos anti-CTLA-4 activables (isotipo IgG2a de ratón)

para unirse al CTLA-4 humano, medido *in vitro* con un ensayo de unión ELISA. Ipilimumab ("YV1") se usó como un control. En la FIG. 5A, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV04 como el resto enmascarador y 2001 (SEQ ID NO: 297), 2006 (SEQ ID NO: 300), 2007 (SEQ ID NO: 301), 2008 (SEQ ID NO: 302), o 2009 (SEQ ID NO: 303) como el resto escindible. En la FIG. 5B, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV04 o YV23 como el resto enmascarador, y 2001, 2006, 2007, 2008, o 2009 como el resto escindible. En la FIG. 5C, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV39 como el resto enmascarador y 2001, 2006, 2008, o 2009 como el resto escindible. En la FIG. 5D, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV61 (SEQ ID NO: 60), YV62 (SEQ ID NO: 61), YV63 (SEQ ID NO: 62), YV64 (SEQ ID NO: 63), o YV39 (SEQ ID NO: 39) como el resto enmascarador y 2001 o 2012 como el resto escindible. En la FIG. 5E, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV65 (SEQ ID NO: 64), YV66 (SEQ ID NO: 65), YV01 (SEQ ID NO: 1), YV02 (SEQ ID NO: 2), o YV39 (SEQ ID NO: 39) como el resto enmascarador y 2001 o 2012 como el resto escindible. En la FIG. 5F, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV39 o YV03 (SEQ ID NO: 3) como el resto enmascarador y 2001 o 2012 como el resto escindible.

Las FIGs. 6A y 6B comparan la capacidad de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables que tienen un isotipo IgG2a de ratón (FIG. 6A) o isotipo IgG1 humano (FIG. 6B) para

unirse al CTLA-4 humano, medido *in vitro* con un ensayo de unión ELISA. Ipilimumab ("YV1") se usó como un control. En ambas FIGs. 6A y 6B, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV39 como el resto enmascarador y 2001, 2008, 2011, o 2012 como el resto escindible. En un anticuerpo modificado de la descripción (YV39-NSUB), el resto escindible se reemplazó con un ligador resistente a la proteasa ("NSUB") que comprende la secuencia de aminoácidos GGSGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 570).

Las FIGs. 7A a 7D muestran la capacidad de los diferentes anticuerpos anti-CTLA-4 activables para unir 58 células α-β que sobreexpresan CTLA-4 humano, tal como se mide mediante citometría de flujo. La unión se presenta como unidades de fluorescencia arbitrarias (intensidad de fluorescencia media, MFI o intensidad de fluorescencia media geométrica, gMFI) en función de la concentración de anticuerpo anti-CTLA-4 añadido. En la FIG. 7A, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV04, YV23, YV24 o YV39 como resto enmascarador y 2001 como el resto escindible. En la FIG. 7B, los anticuerpos activables anti-CTLA-4 comprenden YV61, YV62, YV64, o YV39 como el resto enmascarador y 2001 o 2011 como el resto escindible. En la FIG. 7C, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV39 como el resto enmascarador y para el resto escindible, 2011 ("Ipi YV39 2011") o tres variantes de Ipi YV39 2011: (i)

mono-cortado ("Ipi YV39 MMP monocortado”), (ii) completamente cortado por MMP ("Ipi YV39 MMP"), o (iii) completamente cortado por uPA ("Ipi YV39 2011 uPA"). La FIG. 7D proporciona los valores EC50 para los diferentes anticuerpos activables mostrados en la FIG. 7C. Ipilimumab se usó como un control para las FIGs. 7A a 7D.

La FIG. 8 muestra la actividad del anticuerpo anti-CTLA-4 activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011") (cuadrado) a diferentes concentraciones, como se midió *in vitro* con un ensayo SEB [por sus siglas en inglés] (enterotoxina B estafilocócica). La actividad del anticuerpo se muestra por medio de la producción de IL-2 mediante los PBMC humanos después de la estimulación de SEB. Un isotipo IgG1 humano no relacionado (triángulo), ipilimumab (círculo), y SEB solo estimulación (marca X) se usaron como controles.

Las FIGs. 9A a 9F muestran el volumen tumoral en función de los días después del implante del tumor en ratones activados en CTLA-4 humano (n = 10) tratados con diferentes anticuerpos activables anti-CTLA-4 humano (isotipo IgG2a de ratón) dosificados una vez a 10 mg/kg. Un anticuerpo IgG2a de ratón no relacionado (FIG. 9A) e ipilimumab con un isotipo IgG2a de ratón (FIG. 9B) se usaron como controles. En las FIGs. 9C a 9F, los anticuerpos activables comprenden YV04, YV23, YV24, e YV39, respectivamente, como el resto

enmascarador y 2001 como el resto escindible.

FIGs. 10A a 10F muestran el volumen tumoral en función de días después del implante del tumor en ratones activados CTLA-4 humano (n = 10) tratados con diferentes anticuerpos activables anti-CTLA-4 humano (isotipo IgG1 humano). Los anticuerpos se dosificaron una vez a 200 µg/ratón el día 7 posterior al implante. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado (FIG. 10A) e ipilimumab con un isotipo IgG1 humano (FIG. 10B) se usaron como controles. En las FIGs. 10C a 10F, los anticuerpos activables comprenden YV39 como resto enmascarador y 2001, 2012, 2011 o 2008 como el resto escindible. Los restos escindibles 2012, 2011 y 2008 se han modificado para superar un sitio de desamidación en 2001.

Las FIGs. 11A a 11G muestran volumen tumoral como una función de días pos-implantación del tumor en ratones activados CTLA-4 humano (n = 16) tratados con diferentes dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011") (FIGs. 11E a 11G). El anticuerpo se dosificó una vez a 10 mg/kg (FIG. 11E), 3 mg/kg (FIG. 11F), o 1 mg/kg (FIG. 11G) en el día 7 pos-implantación del tumor. Los animales de control se trataron con ipilimumab (10 mg/kg, 3 mg/kg, o 1 mg/kg; FIGs. 11B a 11D, respectivamente) o un anticuerpo IgG1 humano no relacionado (FIG. 11A).

Las FIGs. 12A a 12D muestran la frecuencia de las

células T reguladoras en el tumor (FIGs. 12A y 12B) o el bazo (FIGs. 12C y 12D) en ratones activados CTLA-4 humano (n = 10) tratados con diferentes anticuerpos activables anti-CTLA-4 humano con un isotipo IgG2a de ratón. Todos los anticuerpos se dosificaron una vez a razón de 10 mg/kg. Los anticuerpos activables comprenden YV04, YV23, YV24, o YV39 como el resto enmascarador y 2001 como el resto escindible. Las marcas en las abscisas de las FIGs. 12C y 12D también se aplican a las FIGs. 12A y 12B, respectivamente. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado e ipilimumab con un isotipo IgG2a de ratón se usaron como controles. En la FIGs. 12A y 12C, la frecuencia de las células T reguladoras se muestra como un porcentaje de las células T CD4+ totales que son Foxp3+. En las FIGs. 12B y 12D, la frecuencia de las células T reguladoras se muestra como un porcentaje de células T CD45+ totales que son Foxp3+. Las FIGs. 12E y 12F muestran la frecuencia de células activadas (ICOS+) y células proliferantes (Ki-67+) que se muestra como un porcentaje de células T reguladoras en el bazo.

Las FIGS. 13A a 13C muestran la frecuencia de las células T reguladoras en el tumor (FIGs. 13A y 13B) o el bazo (FIGs. 13C) en ratones activados CTLA-4 humano tratados con el anticuerpo anti-CTLA-4 activable. El anticuerpo activable usado comprende YV39 como el resto enmascarador y fueron un isotipo IgG2a de ratón o isotipo IgG1 humano. Un anticuerpo

IgG1 humano no relacionado e ipilimumab con un isotipo IgG1 humano se usaron como controles. En las FIGs. 13A y 13C, la frecuencia de las células T reguladoras se muestra como un porcentaje de células T CD4+ totales que son Foxp3+. En la FIG. 13B, la frecuencia de células T reguladoras se muestra como un porcentaje de células T CD45+ totales que son Foxp3+. Las FIGs. 13D y 13E muestran la frecuencia de células proliferantes (Ki-67+) y activadas (ICOS+) como un porcentaje de células T reguladoras en el bazo.

Las FIGs. 14A a 14C muestran la frecuencia de células T reguladoras (FIGs. 14A y 14B) o células efectoras T CD4+ (FIG. 14C) en los tumores de ratones tratados con diferentes anticuerpos anti-CTLA-4 activables. Las FIGs. 14D y 14E muestran las células T reguladoras en el bazo. Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden YV39 como el resto enmascarador y 2012, 2011, 2008, o 2001 como el resto escindible. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado e ipilimumab con un isotipo IgG1 humano se usaron como controles. En las FIGs. 14A y 14D, la frecuencia de células T reguladoras se muestra como un porcentaje de células T CD4+ totales que son Foxp3+. En la FIGs. 14B y 14E, la frecuencia de células T reguladoras se muestra como un porcentaje de células T CD45+ totales que son Foxp3+. La FIG. 14C muestra la frecuencia de células efectoras T CD4+ como un porcentaje de las células T CD45+ totales en el tumor. Las FIGs. 14F y

14G muestran los porcentajes de células T reguladoras proliferantes (Ki-67+) y activadas (ICOS+) en el bazo.

La FIG. 15 muestra la frecuencia de células T reguladoras en los tumores de ratones activados CTLA-4 humano (n = 8) tratados con diferentes dosis de ipilimumab o un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011"). Los anticuerpos se dosificaron una vez a 10 mg/kg, 3 mg/kg, o 1 mg/kg en el día 7 pos-implantación del tumor. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado se usó como un control.

Las FIGs. 16A y 16B muestran los porcentajes de células T reguladoras activadas (ICOS+) y proliferantes (Ki-67+) en el bazo de ratones activados CTLA-4 humano (n = 8) tratados con diferentes dosis de ipilimumab o un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011"). Los anticuerpos se dosificaron una vez a 10 mg/kg, 3 mg/kg, o 1 mg/kg en el día 7 pos-implantación del tumor. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado se usó como un control.

Las FIGs. 17A a 17D muestran el volumen tumoral en función de los días pos-implantación del tumor en ratones activados CTLA-4 humano (n = 10) tratados con diferentes dosis de ipilimumab ("Ipi") (FIG. 17B), una versión no fucosilada de ipilimumab ("Ipi NF") (FIG. 17C), o una versión no fucosilada de un anticuerpo anti-CTLA-4 activable que

comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011 NF") (FIG. 17D). Los anticuerpos se dosificaron una vez a 10 mg/kg, 3 mg/kg, o 1 mg/kg (panel izquierdo, panel medio, y panel derecho, respectivamente, en las FIGs. 17B a 17D). Los animales de control recibieron un anticuerpo IgG1 humano no relacionado (FIG. 17A).

La FIG. 18 muestra la frecuencia de las células T reguladoras en los tumores de ratones activados CTLA-4 humano (n = 5) tratados en la versión no fucosilada de ipilimumab ("Ipi NF") o una versión no fucosilada del anticuerpo anti-CTLA-4 activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("NF Ipi YV39 2011"). Los anticuerpos se dosificaron una vez a 200 µg/ratón en el día 7 pos-implantación del tumor. Un anticuerpo IgG1 humano no relacionado se usó como un control.

La FIG. 19 muestra las afinidades de unión (Kd) para ipilimumab ("Ipi") y una versión no fucosilada de ipilimumab ("Ipi NF") para varios receptores de Fc humanos, cyno, y ratón.

La FIG. 20 muestra el porcentaje medio de células T Ki67+ CD4+ en la sangre de monos cynomolgus después del tratamiento con un anticuerpo activable anti-CTLA-4. El anticuerpo activable anti-CTLA-4 comprende YV39 como el resto enmascarador y 2001 como el resto escindible. El vehículo y

el ipilimumab se usaron como controles.

Descripción Detallada de la Invención

Para que la presente descripción se pueda entender más fácilmente, primero se definen ciertos términos. Se establecen definiciones adicionales a lo largo de la descripción detallada.

Se debe observar que el término "un" o "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, "una secuencia de nucleótidos" se entiende que representa una o más secuencias de nucleótidos. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en la presente.

Además, "y/o" cuando se usa en la presente se debe tomar como una descripción específica de cada una de las dos características o componentes especificados con o sin el otro. Por lo tanto, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A y/o B" en la presente está destinado a incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B". "(solo). Del mismo modo, el término "y/o" como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Se entiende que los aspectos descritos en la presente se describen con la frase "que comprende", de lo contrario también se proporcionan aspectos análogos descritos

en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que se refiere esta descripción. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2.° ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3.° ed., 1999, Academic Press; y the Oxford Dictionary Of Biochemistry and Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, proporcionan al experto un diccionario general de muchos de los términos utilizados en esta descripción.

Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican en su forma aceptada de Système International de Unites (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de nucleótidos se escriben de izquierda a derecha en una orientación de 5 'a 3'. Las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha en la orientación de amino a carboxi. Los títulos proporcionados en la presente no son limitaciones de los diversos aspectos de la descripción, que pueden tenerse por referencia a la especificación como un todo. En consecuencia, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen más

completamente por referencia a la memoria descriptiva en su totalidad.

El término "antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos" o "CTLA-4" como se usa en la presente se refiere a un receptor que es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que se expresa mediante células T activadas y transmite una señal inhibidora a las células T. CTLA-4 es homólogo a la proteína coestimuladora de células T, CD28, y ambas moléculas se unen a CD80 y CD86, también llamadas B7-1 y B7-2 respectivamente, en las células presentadoras de antígeno. CTLA4 también se encuentra en las células T reguladoras y contribuye a su función inhibidora. CTLA-4 también se denomina como proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4, CD152, diabetes mellitus insulinodependiente 12 (IDDM12), enfermedad celíaca 3 (CELIAC3), GRD4 y GSE. El término "CTLA-4" incluye cualquier variante o isoforma de CTLA-4 que se expresa naturalmente en las células.

El término "célula T" como se usa en la presente se define como un linfocito derivado de timo que participa en una variedad de reacciones inmunológicas mediadas por células. El término "célula T reguladora" como se usa en la presente se refiere a una célula T CD4+CD25+FoxP3+ con propiedades supresoras. "Treg" es la abreviatura utilizada en la presente para una célula T reguladora.

El término "célula T auxiliar" como se usa en la

presente se refiere a una célula T CD4+; las células T auxiliares reconocen el antígeno unido a las moléculas MHC de Clase II. Hay al menos dos tipos de células T auxiliares, Th1 y Th2, que producen diferentes citoquinas. Las células T auxiliares se convierten en CD25+ cuando se activan, pero solo transitoriamente se convierten en FoxP3+.

El término "célula T citotóxica" como se usa en la presente se refiere a una célula T CD8+; las células T citotóxicas reconocen el antígeno unido a moléculas MHC de clase I.

El término "anticuerpo" se refiere a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina (Ig), es decir, moléculas que contienen un sitio de unión al antígeno que se une específicamente (inmunoreacciona con) un antígeno. Por "unir específicamente" o "inmunoreacciona con" o "unir inmunoespecíficamente" se entiende que el anticuerpo reacciona con uno o más determinantes antigénicos del antígeno deseado y no reacciona con otros polipéptidos o se une con una afinidad mucho menor (Kd> 10-6) Los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, fragmentos policlonales, monoclonales, quiméricos, dominio de anticuerpo, monocatenarios, Fab y F(ab')2, scFvs y una biblioteca de expresión de Fab.

Se sabe que la unidad estructural básica de

anticuerpo comprende un tetrámero. Cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, cada par tiene una cadena "liviana" (aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La porción amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento del antígeno. La porción carboxi-terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. En general, las moléculas de anticuerpos obtenidas de los seres humanos se relacionan con cualquiera de las clases IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, que difieren entre sí por la naturaleza de la cadena pesada presente en la molécula. Ciertas clases también tienen subclases, tales como IgG1, IgG2 y otras. Además, en los seres humanos, la cadena liviana puede ser una cadena kappa o una cadena lambda.

Como se usa en la presente, el término “anticuerpo activable” se refiere a un anticuerpo que también comprende un resto enmascarador (MM) y un resto escindible (CM), donde el MM se une al VL del anticuerpo por medio del CM, que es escindible por una proteasa. Como se usa en la presente, un "prodominio" comprende el fragmento N-terminal que se une al dominio VL de los anticuerpos activables anti-CTLA-4 humano y, como tal, comprende los MM y CM. En algunas modalidades, la cadena liviana del anticuerpo activable tiene la disposición

estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la siguiente manera: MM-CM-VL. En algunas modalidades, el prodominio se une al dominio VH del anticuerpo anti-CTLA-4 humano. Un anticuerpo activable se diseña para ser escindido por la actividad proteolítica regulada por aumento en la mayor parte, si no en todos, los cánceres. Tal escisión proteolítica, o activación, elimina el prodominio y libera un anticuerpo activo, es decir, un anticuerpo activable activado. La activación de la proteasa de los anticuerpos activables en tejido normal se reduce significativamente debido al estricto control de la actividad proteolítica en tejidos normales. Como tales, los anticuerpos activables permanecen en gran medida inertes en la circulación y en los tejidos normales.

Un anticuerpo activable, en vista de su prodominio que enmascara el dominio de unión al antígeno, de este modo inhibe la capacidad del dominio de unión al antígeno para unirse a su blanco, tiene una afinidad menor por unirse al blanco que un anticuerpo activable activado, en el que el MM se ha eliminado por escisión proteolítica del CM, de este modo libera un anticuerpo activo. Tal anticuerpo liberado exhibe mayor afinidad por la unión a su blanco. En algunas modalidades, el MM interactúa específicamente con el dominio de unión al antígeno de ipilimumab para reducir la capacidad del anticuerpo para unirse a su blanco. Cuando el MM se elimina por escisión proteolítica del anticuerpo activable,

el anticuerpo liberado se une a su blanco con una afinidad similar al ipilimumab original.

Las representaciones esquemáticas de los anticuerpos activables de la presente invención, por ejemplo MM-CM-VL, no están destinados a ser exclusivos. Otros elementos de secuencia, tales como ligadores, espaciadores y secuencias de señal, pueden estar presentes antes, después o entre los elementos de secuencia enumerados en tales representaciones esquemáticas. También debe apreciarse que un prodominio que comprende un MM y un CM se puede unir a un VH de un anticuerpo en lugar de a un VL de un anticuerpo de manera que la cadena pesada tiene la disposición estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VH.

El término "anticuerpo monoclonal" (mAb) o "composición de anticuerpo monoclonal", como se usa en la presente, se refiere a una población de moléculas de anticuerpo que contienen solo una especie molecular de molécula de anticuerpo que consiste en un producto génico de cadena liviana único y un producto génico de cadena pesada único. En particular, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo monoclonal son idénticas en todas las moléculas de la población. Los MAb contienen un sitio de unión a antígeno, o dominio, capaz de inmunorreaccionar con un epítopo particular del antígeno

caracterizado por una afinidad de unión única por este. Las moléculas de anticuerpo monoclonal típicamente comprenderán dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas.

El término "dominio de unión al antígeno" se refiere a la parte de la molécula de inmunoglobulina que participa en la unión al antígeno. El sitio de unión al antígeno está formado por residuos de aminoácidos de las regiones variables N-terminales ("V") de las cadenas pesada ("H") y liviana ("L"). Tres tramos altamente divergentes dentro de las regiones V de las cadenas pesada y liviana, denominadas "regiones hipervariables", se interponen entre los tramos flanqueantes más conservados conocidos como "regiones estructurales" o "FR". Por lo tanto, el término "FR" se refiere a secuencias de aminoácidos que se encuentran naturalmente entre, y adyacentes a, regiones hipervariables en inmunoglobulinas. En una molécula de anticuerpo, las tres regiones hipervariables de una cadena liviana y las tres regiones hipervariables de una cadena pesada están dispuestas una respecto de la otra en un espacio tridimensional para formar una superficie de unión al antígeno. La superficie de unión a antígeno es complementaria a la superficie tridimensional de un antígeno unido, y las tres regiones hipervariables de cada una de las cadenas pesada y liviana se denominan "regiones determinantes de complementariedad" o "CDR". La asignación de aminoácidos a cada dominio está de

acuerdo con las definiciones de Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. 1987 y 1991)), o Chothia & Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987), Chothia *et al. Nature* 342:878-883 (1989).

Como se usa en la presente, el término “epítopo” incluye cualquier determinante de proteína, capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina, un scFv o receptor de células T. El término "epítopo" incluye cualquier determinante de proteína capaz de unirse específicamente a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos usualmente consisten en agrupaciones de superficie químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y, por lo general, tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Por ejemplo, se pueden generar anticuerpos contra péptidos N-terminales o C-terminales de un polipéptido. Se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando la constante de disociación es $\leqq$ 1 µM; con preferencia $\leqq$ 100 nM y con máxima preferencia $\leqq$ 10 nM.

Como se usa en la presente, los términos "unión específica", "unión inmunológica" y "propiedades de unión inmunológica" se refieren a las interacciones no covalentes del tipo que se produce entre una molécula de inmunoglobulina y un antígeno para el cual la inmunoglobulina es específica.

La fuerza o afinidad de las interacciones de unión inmunológica se puede expresar en términos de la constante de disociación (K_d) de la interacción, donde una K_d menor representa una afinidad mayor. Las propiedades de unión inmunológica de polipéptidos seleccionados se pueden cuantificar usando métodos bien conocidos en la técnica. Uno de tales métodos implica medir las tasas de formación y disociación del complejo de sitio de unión al antígeno/antígeno, donde esas tasas dependen de las concentraciones de los compañeros del complejo, la afinidad de la interacción y los parámetros geométricos que influyen igualmente en la tasa en ambas direcciones. Por lo tanto, tanto la "constante de la tasa de asociación" (k_{on}) como la "constante de la tasa de disociación" (k_{off}) se pueden determinar mediante el cálculo de las concentraciones y las tasas reales de asociación y disociación. (Ver *Nature* 361:186-87 (1993)). La relación de k_{off}/k_{on} permite la cancelación de todos los parámetros no relacionados con la afinidad, y es igual a la constante de disociación K_d. (Ver, en general, Davies *et al.* (1990) *Annual Rev Biochem* 59:439-473). Se dice que un anticuerpo de la presente invención se une específicamente a CTLA-4, cuando la constante de unión en equilibrio (Kd) es $\leqq$ 1 µM, con preferencia $\leqq$ 100 nM, con más preferencia $\leqq$ 10 nM, y con máxima preferencia $\leqq$ 100 nM a aproximadamente 1 pM, medido por ensayos tales como ensayos

de unión de radioligando o ensayos similares conocidos por los expertos en la técnica.

El término "polinucleótido aislado" como se usa en la presente se refiere a un polinucleótido de origen genómico, ADNc o sintético o alguna combinación de los mismos, que en virtud de su origen, el "polinucleótido aislado" (1) no está asociado con todos o una porción de un polinucleótido en el que el "polinucleótido aislado" se encuentra en la naturaleza, (2) está operativamente unido a un polinucleótido al que no está unido en la naturaleza, o (3) no se produce en la naturaleza como parte de una secuencia más grande. Los polinucleótidos de acuerdo con la invención incluyen las moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada mostradas en la presente y las moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana mostradas en la presente.

El término "proteína aislada" al que se hace referencia en la presente significa una proteína de ADNc, ARN recombinante o de origen sintético o alguna combinación de los mismos, que en virtud de su origen, o fuente de derivación, la "proteína aislada" (1) no está asociada con proteínas encontradas en la naturaleza, (2) está libre de otras proteínas de la misma fuente, por ejemplo, libre de proteínas murinas, (3) se expresa en una célula de una especie diferente, o (4) no se produce en la naturaleza .

El término "polipéptido" se usa en la presente como un término genérico para referirse a proteína nativa, fragmentos o análogos de una secuencia polipeptídica. Por lo tanto, los fragmentos proteicos nativos y los análogos son especies del género polipeptídico. Los polipéptidos de acuerdo con la invención comprenden las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada mostradas en la presente, y las moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana mostradas en la presente, así como moléculas de anticuerpo formadas por combinaciones que comprenden las moléculas de inmunoglobulina de cadena pesada con moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana, tales como moléculas de inmunoglobulina de cadena liviana kappa, y viceversa, así como sus fragmentos y análogos.

El término "natural" tal como se usa en la presente aplicado a un objeto se refiere al hecho de que un objeto se puede encontrar en la naturaleza. Por ejemplo, una secuencia de polipéptidos o polinucleótidos que está presente en un organismo (que incluyen virus) que se pueden aislar de una fuente en la naturaleza y que no ha sido modificada intencionalmente por el hombre en el laboratorio o de otro modo es natural.

El término "unido operativamente", como se usa en la presente, se refiere a que las posiciones de los componentes que se describen están en una relación que les

permite funcionar de la manera prevista. Una secuencia de control "unida operativamente" a una secuencia de codificación se liga de tal manera que la expresión de la secuencia de codificación se consigue en condiciones compatibles con las secuencias de control.

El término "secuencia de control", como se usa en la presente, se refiere a secuencias de polinucleótidos que son necesarias para efectuar la expresión y el procesamiento de las secuencias de codificación a las que están ligadas. La naturaleza de tales secuencias de control difiere de acuerdo con el organismo huésped en procariotas, tales secuencias de control incluyen generalmente promotor, sitio de unión ribosómico y secuencia de terminación de la transcripción en eucariotas, generalmente, tales secuencias de control incluyen promotores y secuencia de terminación de la transcripción. El término "secuencias de control" pretende incluir, como mínimo, todos los componentes cuya presencia es esencial para la expresión y el procesamiento, y también puede incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias líder y secuencias compañeras de fusión. El término "polinucleótido", como se denomina en la presente, significa nucleótidos de al menos 10 bases de longitud, ya sea ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye formas de ADN de cadena simple o doble.

El término “oligonucleótido” al que se hace referencia en la presente incluye nucleótidos naturales y modificados unidos entre sí por uniones oligonucleotídicos naturales y no naturales. Los oligonucleótidos son un subconjunto de polinucleótidos que generalmente comprende una longitud de 200 bases o menos. Con preferencia, los oligonucleótidos tienen una longitud de 10 a 60 bases y con máxima preferencia 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 a 40 bases de longitud. Los oligonucleótidos son usualmente de cadena simple, por ejemplo, para sondas, aunque los oligonucleótidos pueden ser de cadena doble, por ejemplo, para usar en la construcción de un gen mutante. Los oligonucleótidos de la invención son oligonucleótidos sentido o antisentido.

El término "nucleótidos naturales" al que se hace referencia en la presente incluye desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos. El término "nucleótidos modificados" al que se hace referencia en la presente incluye nucleótidos con grupos de azúcar modificados o sustituidos y similares. El término "uniones de oligonucleótidos" al que se hace referencia en la presente incluye uniones de oligonucleótidos tales como fosforotioato, fosforoditioato, fosforoselerloato, fosforodiselenoato, fosforoanilotioato, fosforaniladato, fosforoamidato, y similares. Ver por ejemplo, LaPlanche *et al.* *Nucl. Acids Res.* 14:9081 (1986); Stec *et al. J. Am. Chem. Soc.*

106:6077 (1984), Stein *et al. Nucl. Acids Res.* 16:3209 (1988), Zon *et al. Anti Cancer Drug Design* 6:539 (1991); Zon *et al.* Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec *et al. patente estadounidense* No. 5.151.510; Uhlmann and Peyman *Chemical Reviews* 90:543 (1990). Un oligonucleótido puede incluir una marca para detección, si se desea.

Como se usa en la presente, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase Immunology-A Synthesis (2ª Edición, E. S. Golub y D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991)). Los estereoisómeros (por ejemplo, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos α, α-disustituidos, aminoácidos N-alquilo, ácido láctico y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para polipéptidos de la presente invención. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4 hidroxiprolina, γ-carboxiglutamato, ε-N,N,N-trimetilisina, ε-N-acetilsina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ-N-metilarginina y otros aminoácidos e iminoácidos similares (p. ej., 4-hidroxiprolina). En la notación de polipéptidos usada en en la presente, la dirección de la izquierda es la dirección del amino terminal

y la dirección de la derecha es la dirección del carboxi terminal, de acuerdo con el uso y la convención estándar.

Como se aplica a polipéptidos, el término "identidad sustancial" significa que dos secuencias peptídicas, cuando están óptimamente alineadas, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando ponderaciones de brecha predeterminadas, comparten al menos 80 por ciento de identidad de secuencia, con preferencia al menos 90 por ciento identidad de secuencia, con más preferencia al menos 95 por ciento de identidad de secuencia, y con máxima preferencia al menos 99 por ciento de identidad de secuencia.

Como se analiza en la presente, se contemplan variaciones menores en las secuencias de aminoácidos de anticuerpos o moléculas de inmunoglobulina incluidas en la presente invención, siempre que las variaciones en la secuencia de aminoácidos mantengan al menos el 75%, con más preferencia al menos el 80%, 90%, 95%, y con máxima preferencia 99% de identidad de secuencia. En particular, se contemplan reemplazos conservadores de aminoácidos. Los reemplazos conservadores son aquellos que tienen lugar dentro de una familia de aminoácidos que están relacionados en sus cadenas laterales. Los aminoácidos codificados genéticamente generalmente se dividen en familias: (1) los aminoácidos ácidos son aspartato, glutamato; (2) los aminoácidos básicos son lisina, arginina, histidina; (3) aminoácidos no polares

son alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano, y (4) los aminoácidos polares no cargados son glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Los aminoácidos hidrofílicos incluyen arginina, asparagina, aspartato, glutamina, glutamato, histidina, lisina, serina y treonina. Los aminoácidos hidrofóbicos incluyen alanina, cisteína, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano, tirosina y valina. Otras familias de aminoácidos incluyen (i) serina y treonina, que son la familia alifática-hidroxi; (ii) asparagina y glutamina, que son la familia que contiene amida; (iii) alanina, valina, leucina e isoleucina, que son la familia alifática; y (iv) fenilalanina, triptófano y tirosina, que son la familia aromática. En el caso de un anticuerpo, es razonable esperar que un reemplazo aislado de una leucina con una isoleucina o valina, un aspartato con un glutamato, una treonina con una serina o un reemplazo similar de un aminoácido con un aminoácido estructuralmente relacionado no tendrá un efecto importante sobre la unión o las propiedades de la molécula resultante, especialmente si el reemplazo no implica un aminoácido dentro de una CDR o región estructural. Si un cambio de aminoácido produce un péptido funcional se puede determinar fácilmente mediante el ensayo de la actividad específica del derivado polipeptídico. Los ensayos se describen en detalle en la presente. Los

expertos en la técnica pueden preparar fácilmente fragmentos o análogos de anticuerpos o moléculas de inmunoglobulina. Los extremos terminales amino y carboxi preferidos de los fragmentos o análogos se producen cerca de los límites de los dominios funcionales. Los dominios estructurales y funcionales se pueden identificar mediante la comparación de los datos de la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos con las bases de datos de secuencias públicas o patentadas. Con preferencia, los métodos de comparación computados se usan para identificar motivos de secuencia o dominios de conformación de proteína predichos que se producen en otras proteínas de estructura y/o función conocidas. Se conocen métodos para identificar secuencias de proteínas que se pliegan en una estructura tridimensional conocida. Bowie *et al. Science* 253:164 (1991). Por lo tanto, los ejemplos anteriores demuestran que los expertos en la técnica pueden reconocer motivos de secuencia y conformaciones estructurales que se pueden usar para definir dominios estructurales y funcionales de acuerdo con la invención.

Las sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis en regiones del anticuerpo activable distintas de las del ligador escindible que comprende el CM, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos proteicos, (4) alteran las

afinidades de unión, y (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de esos análogos. Los análogos pueden incluir diversas muteínas de una secuencia distinta de la secuencia peptídica natural. Por ejemplo, se pueden realizar sustituciones de aminoácidos simples o múltiples (con preferencia sustituciones conservadoras de aminoácidos) en la secuencia natural (con preferencia en la porción del polipéptido fuera de los dominios que forman contactos intermoleculares). Una sustitución de aminoácidos conservadora no debería cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia original (por ejemplo, un reemplazo de aminoácido no debe tender a romper una hélice que aparece en la secuencia original o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracterizan a la secuencia original). Los ejemplos de estructuras secundarias y terciarias polipeptídicas reconocidas en la técnica se describen en Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, Nueva York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); and Thornton *et al.* *Nature* 354:105 (1991).

El término "fragmento de polipéptido" como se usa en la presente se refiere a un polipéptido que tiene una supresión de amino terminal y/o carboxilo terminal y/o una o

más supresiones internas, pero donde la secuencia de aminoácidos restante es idéntica a las posiciones correspondientes en la secuencia natural deducida, por ejemplo, de una secuencia de ADNc de longitud completa. Los fragmentos típicamente tienen al menos 5, 6, 8 o 10 aminoácidos de longitud, con preferencia al menos 14 aminoácidos de longitud, con más preferencia al menos 20 aminoácidos de longitud, habitualmente al menos 50 aminoácidos de longitud, e incluso con más preferencia al menos 70 aminoácidos de longitud. El término "análogo" como se usa en la presente se refiere a polipéptidos que comprenden un segmento de al menos 25 aminoácidos que tiene identidad sustancial con una porción de una secuencia de aminoácidos deducida y que tiene unión específica a CTLA-4, en condiciones de unión adecuadas. Típicamente, los análogos polipeptídicos comprenden una sustitución conservadora de aminoácidos (o adición o supresión) con respecto a la secuencia natural Los análogos típicamente tienen al menos 20 aminoácidos de longitud, con preferencia al menos 50 aminoácidos de longitud o más, y a menudo pueden ser tan largos como un polipéptido de longitud natural de longitud completa.

El término "agente" se usa en la presente para designar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica o un extracto hecho de

materiales biológicos.

Como se usa en la presente, los términos "marca" o "marcado" se refieren a la incorporación de un marcador detectable, por ejemplo, mediante la incorporación de un aminoácido radiomarcado o una unión a un polipéptido de restos biotinilo que se pueden detectar mediante avidina marcada (por ejemplo, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o actividad enzimática que se puede detectar mediante métodos ópticos o calorimétricos). En ciertas situaciones, la etiqueta o marcador también puede ser terapéutica. Se conocen en la técnica diversos métodos para marcar polipéptidos y glicoproteínas y se pueden usar. Los ejemplos de marcas para polipéptidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I), marcas fluorescentes (por ejemplo, FITC, rodamina, fósforo lantánido), marcas enzimáticas (por ejemplo, peroxidasa de rábano, p-galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), quimioluminiscentes, grupos biotinilo, epítopos polipeptídicos predeterminados reconocidos por un indicador secundario (por ejemplo, secuencias de pares de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metales, etiquetas de epítopo). En algunas modalidades, las marcas están unidas por brazos espaciadores de varias longitudes para reducir el potencial

impedimento estérico.

Otros términos de química de la presente invención se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)).

Como se usa en la presente, "sustancialmente puro" significa que una especie objeto es la especie predominante presente (es decir, sobre una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición), y con preferencia una fracción sustancialmente purificada es una composición en donde la especie objeto comprende al menos aproximadamente 50 por ciento (sobre una base molar) de todas las especies macromoleculares presentes. Generalmente, una composición sustancialmente pura comprenderá más de aproximadamente 80 por ciento de todas las especies macromoleculares presentes en la composición, con más preferencia más de aproximadamente 85%, 90%, 95% y 99%. Con máxima preferencia, la especie objeto se purifica a homogeneidad esencial (las especies contaminantes no se pueden detectar en la composición mediante métodos de detección convencionales) en donde la composición consiste esencialmente en una única especie macromolecular.

Como se usa en la presente, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados

pueden incluir, pero no se limita a, uno o más de: alivio de uno o más síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, no empeoramiento), prevención o retraso de la diseminación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad, prevenir o retrasar la aparición o recurrencia de la enfermedad, retrasar o lentificar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total). También abarca el "tratamiento" la reducción de las consecuencias patológicas de una enfermedad proliferativa como el cáncer. Los métodos proporcionados en la presente contemplan uno o más de estos aspectos del tratamiento.

El término "cantidad efectiva" usado en la presente se refiere a una cantidad de un compuesto o composición, cuando se usa solo o en combinación con una segunda terapia, es suficiente para tratar un trastorno, afección o enfermedad específica tal como mejorar, aliviar o disminuir y/o retrasar uno o más de sus síntomas. En referencia a cánceres u otra proliferación celular no deseada, una cantidad efectiva comprende una cantidad suficiente para causar que un tumor se reduzca y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular no deseada. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones.

Como se usa en la presente, por "terapia de combinación" se entiende que se administra un primer agente junto con otro agente. "Conjuntamente con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento para el individuo.

El término "agente farmacéutico o fármaco" como se usa en la presente se refiere a un compuesto químico o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado cuando se administra adecuadamente a un sujeto.

Como se usa en la presente, por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente compatible" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, por ejemplo, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un individuo o sujeto sin causar efectos biológicos indeseables significativos o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables han cumplido, por ejemplo, los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación y/o están incluidos en la Guía de ingredientes inactivos preparada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América

[U.S. Food and Drug administration].

Los términos "cáncer", "canceroso" o "maligno" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, por ejemplo, melanoma, como melanoma no resecable o metastásico, leucemia, linfoma, blastoma, carcinoma y sarcoma. Los ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (LLA Ph+), carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioma, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de páncreas, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, tumor de células germinales, sarcoma pediátrico, citolítico sinonasal natural, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfocítica crónica (LMC).

"Leucemia" se refiere a enfermedades malignas progresivas de los órganos formadores de sangre y generalmente se caracteriza por una proliferación y

desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. La leucemia generalmente se clasifica clínicamente sobre la base de (1) la duración y el carácter de la enfermedad, aguda o crónica; (2) el tipo de célula involucrada; mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica; y (3) el aumento o no aumento en el número de células anormales en la sangre: leucémico o aleucémico (subleucémico). La leucemia incluye, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T en adultos, leucemia aleucémica, una leucemia leucocítica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutánea, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células linfosarcoma, leucemia mastocítica, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células

plasmáticas, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica y leucemia celular indiferenciada. En ciertos aspectos, la presente invención proporciona tratamiento para la leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda y/o la leucemia linfoblástica aguda positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph + ALL).

I. Anticuerpos anti-CTLA-4 activables

La presente invención proporciona anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados que son tan eficaces como los anticuerpos anti-CTLA-4 tradicionales (por ejemplo, ipilimumab) pero con un perfil de seguridad mayor, es decir mejorado. Específicamente, los anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados son anticuerpos monoclonales activables (mAbs) que se unen específicamente a CTLA-4 humano cuando se activan. Estos anticuerpos anti-CTLA-4 mejorados, también mencionados en la presente como anticuerpos anti-CTLA-4 activables o anticuerpos CTLA-4 activables, se usan en métodos para tratar, prevenir, retrasar la progresión de, mejorar y/o aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno, que incluye, pero sin limitación, una enfermedad o trastorno asociado con la expresión y/o actividad de CTLA-4 aberrante. Por ejemplo, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se usan en métodos para tratar, prevenir, retrasar la progresión de, mejorar y/o

aliviar un síntoma de un cáncer u otra afección neoplásica. Los anticuerpos activables se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses No. 8,513,390, 8,518,404; 9,120,853; 9,127,053 y Publicación Internacional No. WO 2016/149201.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables provistos en la presente comprenden (i) ipilimumab o su dominio de unión al antígeno (AB), tal como una cadena liviana variable de ipilimumab (VL), (ii) un resto escindible (CM), y (iii) un resto enmascarador (MM). En algunas modalidades, el VL se acopla al MM, de modo que el acoplamiento del MM reduce la capacidad del ipilimumab de unirse a CTLA-4. En algunas modalidades, el MM se acopla al VL por medio de un resto escindible (CM) (también conocido como un ligador de sustrato) que incluye un sustrato para una proteasa, por ejemplo, una proteasa que se sobreexpresa en el microambiente tumoral.

Anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno

En algunas modalidades, el anticuerpo o dominio de unión a antígeno del mismo (AB) comprende las regiones determinantes de complementariedad (CDR) del anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab, identificado como 10D1 en las patentes estadounidenses No. 6,984,720 y 7,605,238, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Ipilimumab (también conocido anteriormente como MDX-010 y BMS-734016) se comercializa como YERVOY® y ha sido aprobado para el

tratamiento del melanoma metastásico y está en ensayos clínicos en otros cánceres. Ver Hoos *et al.* (2010) *Semin. Oncol.* 37:533; Hodi *et al.* (2010) *N. Engl. J. Med.* 363:711; Pardoll (2012) *Nat. Immunol.* 13(12): 1129.

Ipilimumab tiene un isotipo IgG1 humano, que se une mejor a la mayoría de los receptores Fc humanos (Bruhns *et al.* (2009) *Blood* 113: 3716) y se considera equivalente a IgG2a murino con respecto a los tipos de receptores Fc activadores a los que se une. Debido a que IgG1 se une al receptor activador CD16 (FcγRIIIa) expresado por células NK humanas y monocitos, ipilimumab puede mediar la ADCC. El isotipo IgG1 ipilimumab se aisló originalmente en forma directa de un hibridoma, pero posteriormente se clonó y se expresó en células de ovario de hámster chino (CHO). A pesar de la consideración de que un isotipo que media ADCC y/o CDC podría ser indeseable en un anticuerpo dirigido a un receptor en células T que busca regular por aumento una respuesta inmune, el isotipo IgG1 del anticuerpo se retuvo, en parte, porque mejoró la respuesta de la vacuna en mono cynomolgus y se consideró funcional. Se ha demostrado que el ipilimumab aumenta el número de células T activadas en la sangre, como se evidencia, por ejemplo, por un aumento significativo en la expresión de HLA-DR en la superficie de células CD4+ y CD8+ postratamiento, así como aumentos en recuento de linfocitos absoluto (Ku *et al.* (2010) *Cancer* 116:1767; Attia *et al.*

(2005) *J. Clin. Oncol.* 23:6043; Maker *et al.* (2005) *J. Immunol.* 175:7746; Berman *et al.* (2009) *J. Clin. Oncol.* 27(supl):15s.3020; Hamid *et al.* (2009) *J. Clin. Oncol.* 27(supl): 15s.9008), lo que indica que la reducción de células T no produce en la periferia en el hombre. Ipilimumab demostró solo niveles moderados de ADCC de células T activadas usando PBMC activadas con IL-2 como células efectoras; sin embargo, el uso de T_{regs} como blancos no fue analizado. Se han observado cambios menores en la frecuencia de T_{reg} periférica en la sangre de pacientes tratados con ipilimumab (Maker *et al.* (2005) *J. Immunol.* 175:7746), pero se dispone de poca información sobre el efecto del ipilimumab sobre las T_{reg} intratumorales. Sin embargo, se ha descrito una correlación positiva entre una relación alta de $CD8^+$ a T_{reg} y necrosis tumoral en biopsias de lesiones de melanoma metastásico de pacientes tratados con ipilimumab. Hodi *et al.* (2008) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:3005. Además, el tejido tumoral de pacientes con cáncer de vejiga tratados con ipilimumab tuvo porcentajes más bajos de células T $CD4^+$ $Foxp3^+$ que los tumores de pacientes con cáncer de vejiga no tratados. Liakou *et al.* (2008) *Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA)* 105:14987.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende una combinación de una cadena pesada variable CDR1 (VH CDR1, también denominado en la presente como CDRH1), CDR2 (VH CDR2, también denominado en la presente

como CDRH2), y CDR3 (VH CDR3, también denominado en la presente como CDRH3), y una cadena liviana variable CDR1 (VL CDR1, también denominado en la presente como CDRL1), CDR2 (VL CDR2, también denominado en la presente como CDRL2), y CDR3 (VL CDR3, también denominado en la presente como CDRL3). Estas secuencias de CDR se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Secuencias de CDR de cadenas pesadas y livianas para Ipilimumab

CADENA	CDR1	CDR2	CDR3
LIVIANA	RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560)	GAFSRAT (SEQ ID NO: 561)	QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562)
PESADA	SYTMH (SEQ ID NO: 557)	FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558)	TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559)

Ipilimumab-cadena VL

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 344)

Ipilimumab-cadena VH

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 345)

Otras secuencias varias, como se indica, se proporcionan a continuación.

LC constante Kappa humana

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 346)

Cadena liviana constante Kappa de ratón

RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDS KDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 347)

LC Kappa humana - Ipilimumab

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 348)

LC kappa de ratón Ipilimumab

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPD RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPS SEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLT KDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 349)

HC constante de IgG1 humana

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 350)

HC constante de IgG1 de ratón

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 351)

HC constante de IgG2a de ratón

AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDL
YTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS
VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTL
RVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKK
QVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNS
YSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 352)

Ipilimumab-VH– HC constante de IgG1 humana

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 353)

Ipilimumab-VH– HC constante de IgG1 de ratón

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS

VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 354)

Ipilimumab-VH— HC constante de IgG2a de ratón

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSAKTT
APSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLS
SSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIF
PPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVS
ALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTL
TCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCS
VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 355)

En algunas modalidades, el anticuerpo comprende una combinación de una secuencia de CDR VH, una secuencia de CDR2 VH, una secuencia de CDR3 VH, una secuencia de CDR1 VL, una secuencia de CDR2 VL, y una secuencia de CDR3 VL, donde al menos una secuencia de CDR comprende 1, 2, 3, 4 o más diferencias de secuencia de aminoácidos en comparación con las secuencias de CDR mostradas en la Tabla 2, que incluye diferencias de aminoácidos conservadoras.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende un dominio variable de la cadena pesada que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntico al grupo que consiste en la SEQ ID NO: 345. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable

comprende un dominio variable de la cadena liviana, que no incluye ningún MM, CM, ligador, espaciador u otra secuencia añadida en la creación de la forma activable del anticuerpo, que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntico al grupo que consiste en la SEQ ID NOs: 563 a 565.

En algunas modalidades, el anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno que se une a CTLA-4 en los anticuerpos activables puede incluir modificaciones, particularmente en la región Fc del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno. Por ejemplo, la interacción de anticuerpos con FcγRs se puede potenciar mediante la modificación del resto de glicano unido a cada fragmento de Fc en el residuo de N297. En particular, la ausencia de residuos de fucosa central potencia fuertemente la ADCC mediante la unión mejorada de IgG a la activación de FcγRIIIA sin alterar la unión al antígeno o CDC. Natsume *et al.* (2009) *Drug Des. Devel. Ther.* 3:7. Existe evidencia convincente de que los anticuerpos específicos de tumores afucosilados se traducen en una actividad terapéutica mejorada en modelos de ratones *in vivo*. Nimmerjahn & Ravetch (2005) *Science* 310:1510; Mossner *et al.* (2010) *Blood* 115:4393.

La modificación de la glicosilación del anticuerpo se puede realizar, por ejemplo, mediante la expresión del anticuerpo en una célula huésped con maquinaria de

glicosilación alterada. Las células con maquinaria de glicosilación alterada se han descrito en la técnica y se pueden usar como células huésped en las que expresar anticuerpos recombinantes de esta descripción para producir de ese modo un anticuerpo con glicosilación alterada. Por ejemplo, las líneas celulares Ms704, Ms705 y Ms709 carecen del gen de fucosiltransferasa, FUT8 (α-(1,6)-fucosiltransferasa) (ver la Publicación de solicitud de la patente estadounidense, No. 20040110704; Yamane-Ohnuki *et al.* (2004) *Biotechnol. Bioeng.* 87: 614), de modo que los anticuerpos expresados en estas líneas celulares carecen de fucosa en sus carbohidratos. A modo de otro ejemplo, el documento EP 1176195 también describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado así como líneas celulares que tienen poca o ninguna actividad para añadir fucosa a la N-acetilglucosamina que se une a la región Fc del anticuerpo, por ejemplo, el línea celular de mieloma de rata YB2/0 (ATCC CRL 1662). La publicación PCT WO 03/035835 describe una variante de línea celular CHO, Lec13, con capacidad reducida para unir fucosa a carbohidratos unidos a Asn (297), lo que da como resultado la hipofucosilación de anticuerpos expresados en esa célula huésped. Ver también Shields *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733. Los anticuerpos con un perfil de glicosilación modificado también se pueden producir en huevos de gallina, como se describe en la Publicación PCT

No. WO 2006/089231. Alternativamente, se pueden producir anticuerpos con un perfil de glicosilación modificado en células vegetales, tales como Lemna. Ver por ejemplo Publicación estadounidense No. 2012/0276086. La Publicación PCT No. WO 99/54342 describe líneas celulares manipuladas genéticamente para expresar glicosiltransferasas que modifican glicoproteínas (por ejemplo, beta (1,4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)) de manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares manipuladas genéticamente exhiben aumento de estructuras de GlcNac de bisección que producen aumento de actividad ADCC de los anticuerpos. Ver también Umaña *et al.* (1999) *Nat. Biotech.* 17: 176. Alternativamente, los restos de fucosa del anticuerpo se pueden escindir usando una enzima fucosidasa. Por ejemplo, la enzima alfa-L-fucosidasa elimina los residuos de fucosilo de los anticuerpos. Tarentino *et al.* (1975) *Biochem.* 14:5516. La fucosilación central también se puede reducir mediante el cultivo de células productoras de anticuerpos en presencia de análogos de fucosa de molécula pequeña, tales como los descritos en EP2282773B1, o en presencia de castanospermina, como se describe en WO 08/052030.

Resto escindible

En algunas modalidades, el CM es específico para una proteasa, que es útil para potenciar la actividad de

proteasa desregulada en células tumorales para la activación de anticuerpos activables dirigidos en el sitio de tratamiento y/o diagnóstico. Numerosos estudios han demostrado la correlación de niveles de proteasa aberrantes, por ejemplo, uPA, legumina, MT-SP1, metaloproteasas de matriz (MMP), en tumores sólidos. (Ver por ejemplo, Murthy R V, *et al.* "Legumain expression in relation to clinicopathologic and biological variables in colorectal cancer." *Clin Cancer Res.* 11 (2005): 2293-2299; Nielsen B S, *et al.* "Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer." *Lab Invest* 81 (2001): 1485-1501; Look O R, *et al.* "In situ localization of gelatinolytic activity in the extracellular matrix of metastases of colon cancer in rat liver using quenched fluorogenic DQ-gelatin." *J Histochem Cytochem.* 51 (2003): 821-829).

Una descripción general de este proceso se describe en las patentes estadounidenses No. 7,666,817, 8,513,390 y 9,120,853 y las Publicaciones Internacionales No. WO 2016/118629 y WO 2016/149201, que se incorporan en la presente por referencia en sus totalidades. El proceso de selección del resto escindible se usa para identificar restos escindibles que tienen varias características deseables. Por ejemplo, los restos escindibles seleccionados son sistémicamente estables (es decir, estables en la circulación sistémica de un sujeto), generalmente no son susceptibles de

escisión por proteasas circulantes tales como plasmina, trombina, activador tisular del plasminógeno (tPA) o una calicreína (KLK) tales como KLK-5 y/o KLK-7, no son tóxicos, generalmente no son susceptibles de escisión en sitios potenciales de toxicidad tales como la piel por proteasas tales como ADAM 9, ADAM 10, ADAM 17 y/o calicreínas, tales como KLK-5 y KLK-7, y están activos en un sitio previsto de tratamiento y/o diagnóstico. En algunas modalidades, los restos escindibles identificados se seleccionan para proteasas que están sobreexpresadas en un sitio previsto de terapia y/o diagnóstico, pero que típicamente no se expresan en o en un tejido normal, sano o no enfermo o no dañado, y luego los sustratos seleccionados posteriormente se analizan contra proteasas expresadas en tejido normal, por ejemplo, no enfermo. Los ejemplos de proteasas y/o enzimas se proporcionan en la Tabla 1 como se indicó anteriormente.

En algunas modalidades, el resto escindible se selecciona del grupo que consiste en 2001 y 3001, y sus derivados. En algunas modalidades, el resto escindible se selecciona del grupo que consiste en 2001 (SEQ ID NO: 297), 2006 (SEQ ID NO: 300), 2007 (SEQ ID NO: 301), 2008 (SEQ ID NO: 302), 2009 (SEQ ID NO: 303), 2012 (SEQ ID NO: 305), 2011 (SEQ ID NO: 304), 2003 (SEQ ID NO: 298), 3001 (SEQ ID NO: 306), 3006 (SEQ ID NO: 313), 3007 (SEQ ID NO: 308), 3008 (SEQ ID NO: 309), 3009 (SEQ ID NO: 310), 3012 (SEQ ID NO: 312),

3011 (SEQ ID NO: 311), y 2005 (SEQ ID NO: 299). La Tabla 3 proporciona restos escindibles adicionales que se pueden usar con los anticuerpos CTLA-4 activables descritos en la presente.

Tabla 3. Restos escindibles activables anti-CTLA-4

IDENTIFICADOR DE SECUENCIA	Secuencia de CM
313	LSGRSDNH
314	LSGRSANPRG
315	TGRGPSWV
316	PLTGRSGG
317	TARGPSFK
318	NTLSGRSENHSG
319	NTLSGRSGNHGS
320	TSTSGRSANPRG
321	TSGRSANP
322	VHMPLGFLGP
306	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
307	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
308	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
309	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
310	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
338	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
339	AVGLLAPPGGLSGRSANI
340	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
312	AVGLLAPPGGLSGRSANP
311	AVGLLAPPGGLSGRSDNP
299	AVGLLAPPSGRSANPRG
323	AVGLLAPP
324	AQNLLGMV
325	QNQALRMA
326	LAAPLGLL
327	STFPFGMF
328	ISSGLLSS
329	PAGLWLDP
330	VAGRSMRP
331	VVPEGRRS
332	ILPRSPAF
333	MVLGRSLL
334	VAGRSMRP
335	QGRAITFI
336	SPRSIMLA
337	SMLRSMPL

297	ISSGLLSGRSDNH
300	ISSGLLSGRSDDH
301	ISSGLLSGRSDIH
302	ISSGLLSGRSDQH
303	ISSGLLSGRSDTH
341	ISSGLLSGRSDYH
342	ISSGLLSGRSANI
343	ISSGLLSGRSDNI
305	ISSGLLSGRSANP
304	ISSGLLSGRSDNP
298	ISSGLLSGRSANPRG

Resto enmascarador

Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables provistos en la presente comprenden un resto enmascarador (MM). En algunas modalidades, el MM es una secuencia de aminoácidos que se acopla, o une de otro modo, al anticuerpo anti-CTLA-4 y se ubica dentro del constructo del anticuerpo anti-CTLA-4 activable de modo que el MM reduce la capacidad del anticuerpo anti-CTLA-4 para unir específicamente CTLA-4. En algunas modalidades, el MM se une específicamente al dominio de unión al antígeno. Los MM adecuados se identifican usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas. Por ejemplo, los péptidos MM se identifican usando los métodos descritos en las Publicaciones de la solicitud de patente de Estados Unidos de Améroca No. 2009/0062142 por Daugherty *et al.* y 2012/0244154 de Daugherty *et al.*, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01 a YV66 y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la siguiente Tabla 4.

Tabla 4: Restos enmascaradores anti-CTLA4 (MM)

IDENTIFICADOR DE SECUENCIA	SECUENCIA DE MM	IDENTIFICADOR DE SECUENCIA	SECUENCIA DE MM
1	DFSCLHSMYNVCLDP	147	EHCDVWMFGFNLCPY
2	QPCAQMYGYSMCPHT	148	EPCDYWMFGVNLCPY
3	LHCRTQMYGYNLCPY	149	EQCTMWMYGFNLCPY
4	LHCRTQLYGYNLCPY	150	ESACSLRMYEVCLQP
5	CTYSFFNVC	151	ESCASMYGYSMCPRT
6	CAQMYGYSMC	152	ESCSYWMFGYNLCPY
7	CPNHPMC	153	FSNTCPHHPMCYDYR
8	GTACTYSFFNVCLDP	154	FWNTCPHHPMCHDYK
9	FGTACPNHPMCHDWQ	155	FYQNCYPPTWCSMFS
10	SACAYWMFGVNLCPY	156	GECSYWMFGYNLCPY
11	CRTQLYGYNLC	157	GGSCMYSFFNICLDP
12	CRTQIYGYNLC	158	GGSCVYVMYNVCLDP
13	LHCRTQIYGYNLCPY	159	GHCLMHMYGYNLCPK
14	CPNHPMCHDWQ	160	GHCRMSMYEMTLCPR
15	GTACPNHPMCHDWQ	161	GISCVHIMFNFCLDP
16	CAYWMFGVNLCPY	162	GLCVMYMFGVNLCPY
17	QECHLYMYGVNLCPY	163	GSCDYWMFGYNLCPY
18	CHLYMYGVNLCPY	164	GSYCMYVMYNVCLDP
19	GQCQFYMFGYNLCPY	165	GTKCIYSFYNVCLDP
20	LSTCMYSFFNVCLDP	166	GTSTCPYHPMCHDYR
21	CLHSMYNVCLDP	167	GTTCTYSFFNVCLDP
22	CLHSMYNVC	168	GVCHFFMYGVSMCPA
23	CLHSLYNVCLDP	169	GVPCWYSMYNVCLDP
24	CLHSAYNVCLDP	170	GVSCMYSMFNICLDP
25	CMYSFFNVCLDP	171	HAKCVYSFFNVCLDP
26	CMYSFFNVC	172	HDSCMYSMYNFCLDP
27	QPCAQMYGYSMC	173	HGNTCPNHPMCHDYQ
28	CAQLYGYSMCPHT	174	HKGCLYSFYNICLDP
29	CAQMYGYSMCAHT	175	HKGCLYSFYNVCLDP
30	CAQMYGYSMCPAT	176	HLSCMYIMYNVCLDP
31	CAQMYGYSMCPHT	177	HSSCIYSMFNVCLDP
32	CPNHPLCHDWQ	178	HTNMCPYHPMCYDYK
33	CPNHPMCADWQ	179	HTPCTYSFFNVCLDP
34	CPNHPMCHAWQ	180	IMNTCPYHPMCHDYQ
35	CPNHPMCHDAQ	181	IVPCTYMMFGVCLQP
36	CPNHPMCHDWA	182	KKCDYWFYGVNLCPY
37	GTACPNHPMC	183	KNTCVYSFFNVCLDP
38	LHCRTQLYGYNLC	184	KPCAQMYGYSMCPHP
39	CRTQLYGYNLCPY	185	KPSCMYSFFNVCLDP
40	CRTQLYGYNLCAY	186	KRPCMYSFYNVCLDP
41	CRTQLYGYNLCPA	187	KTSCMYSFYNICLDP
42	FGTACPNHPLCHDWQ	188	KTTCTYSFFNVCLDP
43	CPNHPLCHDFQ	189	LDCQMYWWFGACGDM
44	CPNHPLCHDYQ	190	LHCAIYMYGYNLCPF
45	CPNHPLCPY	191	LHCPFQMYGYNLCPH
46	CPNHPLCPA	192	LHCSMYMYGFNLCPN
47	CMYSFFNVCYP	193	RECMAYMYGYNLCPY

48	CMYSFFNVCYA	194	RHCQMHMFGYDLCPY
49	CLYSFFNVCYP	195	LIHCRYVMYGMCLEP
50	CLYSFFNVCYA	196	LLPCEVMGPSRCKHD
51	FGAACPNHPICHDWQ	197	LPCHAYMYGYSLCPY
52	FGAACPNHPLCHDWQ	198	LPCLAYMYGVNLCPN
53	FGAACPNHPMCHDAQ	199	LPCMAYMFGFNLCPH
54	CLHSAYNACLDP	200	LPCNFHMFGFNLCPY
55	CAHSAYNVCLDP	201	LQCAMYMYGYNLCPY
56	CLHSAYNVCADP	202	LSSCTYSFFNVCLDP
57	CLHSAYNVCLAP	203	LTCPFQMYGYNLCPY
58	CLHSAYNVCLDA	204	LTSQCSPWYWCQIYD
59	KNTCTYVMYNVCLDP	205	LYCPYMMYGYNLCPY
60	YISDCPYHPMCHDYQ	206	LYHCTYSFYNVCLDP
61	FRNTCPYHPMCHDYR	207	LYRCIYSFYNVCLDP
62	RECHMWMFGVNLCPY	208	MGCSMRMWGMELCPE
63	AVCHMYMYGYNLCPF	209	MKCDYWLYGYNLCPY
64	RSCPQMYGYSMCPHT	210	MNHCTLHMYNICMDP
65	QPCAQMFGYSMCPHT	211	MNPECPHHPMCHNSN
66	TAKCTYSFFNVCLDP	212	MPACTYSFFNICLDP
67	DFSCLYSMYNVCLDP	213	MPQCHVIMYNLCLDP
68	DVSCMYMMYNFCLDP	214	MSTCTYSFFNVCLDP
69	CPNHPMC	215	MTCNYWFYGVNLCPY
70	CMYSFFNVCPY	216	MYCHQSMFGFRMCPD
71	CMYSFFNVCPA	217	NACAQMYGYSMCPHT
72	CTYSFFNVCPY	218	NDCDISMFDQSLCPY
73	CTYSFFNVCPA	219	NFSCVYVMFNVCLDP
74	GFPCMYSMFNVCLDP	220	NFTCALTMYEVCLDP
75	GLSCMYSMYGYCLDP	221	NLCHAFMFGFNLCPY
76	IPCDYWMFGVNLCPY	222	NLNNCPHHPMCHDYQ
77	QVCHAYMYGYNLCPY	223	NPPCMYSFFNICLDP
78	RMYCTYSFYNVCLDP	224	NSACTYSFFNVCLDP
79	ALSCMYIMYNVCLDP	225	NVCTVSMFGVMLCPS
80	DFSCMYVMFNVCLDP	226	PACATLMYSVPLCPA
81	DFSCVYSMFNVCLDP	227	PAPCMYSFYNVCLDP
82	DMNTCPNHPMCYDYR	228	PLCAEMYGYSMCPHN
83	DMNTCPRHPMCHDYH	229	PQCHLYMYGYNLCPY
84	DSRCMYVMYNVCLDP	230	PRPCMYSFYNVCLDP
85	EHLCTYSFYNVCLDP	231	QHCPFQMYGYNLCPY
86	ELSCVYSMFGFCLDP	232	QHCQMHMFGYNLCPY
87	FTNNCPYHPMCHDYL	233	QHSCMYSFFNVCLDP
88	GFSCTYIMYDVCLDP	234	QKCHSYLYGVNLCPY
89	GSSCMYSMYNVCLDP	235	QKCNMFMFGYNLCPY
90	HFSCMYIMYNVCLDP	236	QMNDCPNHPMCHDYH
91	LHCGMWMFGVNLCPK	237	QPCAQMYGYSMCPAT
92	LPCQMWMFGHNLCPH	238	QPCAQMYGYSMCPRT
93	LPCTMYMYGYNLCPY	239	RECHFFFYGVNLCPY
94	LTCHHWMFGVNLCPY	240	LNCGMFMYGYNLCPY
95	NFSCMYSMFNVCLDP	241	RLCTSYMFGYNLCPQ
96	NNHCMYSFFNICLDP	242	RLSCMYSMFNVCLDP
97	NRSCMYIMYNVCLDP	243	RNCPFVMFGVNLCPY
98	NSCTMFMFGVNLCPY	244	RNGCMYSFFNVCLDP

99	NTCELYMFGVNLCPY	245	RNGCVYSFFNVCLDP
100	QHCDMWMFGYNLCPY	246	RPCHLYMFGYNLCPD
101	QHCPMYMFGYNLCPF	247	RPCHSYMYGINLCPY
102	QVCHIQMYGFDLCPH	248	RSCDMIMFGFNLCPY
103	RACDYWMYGVNLCPY	249	RSCPMWFYGVNLCPY
104	RQCHMQMFGYDLCPF	250	RSTVCFYDFCGPWER
105	SGSCLYSFYNVCLDP	251	RTCHFYMYGVNLCPY
106	SNGCTYSFFNVCLDP	252	RTCSMVMFGVNLCPY
107	STCAQMYGYSMCPH	253	SGKCTYSFFNVCLDP
108	SYKCLYSFYNVCLDP	254	SIVCDLYWEATCLRP
109	VLYCTYVMYNVCLDP	255	SLSCTYSFFNICLDP
110	VNCGMWMFGYNLCPK	256	SMNTCPYHPMCFDYK
111	YGSCLYSFYNICLDP	257	SQCWMWMYGYNLCPK
112	YPCAQMYGYSMCPHT	258	SSSCMYSFFNVCLDP
113	AACDLWMFGVNLCPY	259	STACTYSFYNVCLDP
114	AFCTLAPYNQACIAN	260	STCAQMYGYSMCPHT
115	AGSCLYSMYNVCLDP	261	STRCVYSFYNVCLDP
116	ALCENTMYGYHLCPW	262	TACGAWMFGVNLCPY
117	ALSCMYIMYGVCLDP	263	TGACMYSFYNVCLDP
118	APVCDVLMFGFCMQP	264	TLSCMYSMYNVCLDP
119	AQVCSIMMYGTCLMP	265	TSCTVTMYQISMCPY
120	ASTCMYSFYNVCLDP	266	VGGCRHSFYNVCLDP
121	AVCEFWMFGFNLCPY	267	VHCQMYMYGYNLCPY
122	DANTCPNHPMCYDYH	268	VHNCMYSFFNVCLDP
123	DFSCIYIMFDVCLDP	269	VMCKLHMYGIPVCPK
124	DFSCMYVMYGFCLDP	270	VNFCNYSMYGICLLP
125	DFTCMYSMYNVCLDP	271	VNFCYACYCMSCVFS
126	DFTCTYSMYNVCLDP	272	VNQCTYSFFNVCLDP
127	DHYCTYIMYSICLDP	273	VPCPFHMFGYNLCPY
128	DICTNFMFGVNLCPY	274	VRCQMWMYGFNLCPH
129	DINTCPYHPMCHDYH	275	VRPCTYSFFNVCLDP
130	DKNTCPLHPMCHDYR	276	VSGCTYSFFNICLDP
131	DMNMCPNHPMCHDWH	277	YCSSWDTMTIPACNN
132	DMNSCPNHPMCHDYH	278	YDCDLSMFGIEMCPQ
133	DMNSCPNHPMCYDYR	279	YGNTCPFHPMCHDYK
134	DMNTCPNHPMCFDYR	280	YGYCMYSFFNVCLDP
135	DMNTCPNHPMCHDFQ	281	YHCTMHMFGYNLCPF
136	DMNTCPNHPMCHDYR	282	YMNTCPNHPMCFDYQ
137	DMNTCPNHPMCYDYH	283	YMNTCPYHPMCHDYL
138	DMNTCPNHPMCYDYK	284	YMNTCPYHPMCHDYR
139	DMSTCPNHPMCHDYM	285	YNNCTYSFFNVCLDP
140	DRNMCPYHPMCYDYR	286	YPGCQYSFFNVCLDP
141	DSCAFMMFGVNLCPY	287	YRSCTHIMYNVCLDP
142	DSCRSVFDMVWNCWN	288	YSFCDMLMYDVCLVP
143	DTPNCPHHPMCHNHM	289	YSIDCGLSWWCGGMT
144	DVSCLYVMYSVCLDP	290	YSTTCPYHPMCHDYH
145	DWCASMMFGYNLCPY	291	YVNTCPHHPMCHDYH
146	EFSCMYSMFNVCLDP	292	YVNTCPYHPMCHDYN

En algunas modalidades, la K_d del anticuerpo anti-CTLA-4 activable, que comprende un MM descrito en la presente, hacia el blanco es al menos 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 veces mayor de, o entre 5-10, 10-100, 10-200, 10-500, 10-1000 veces mayor que la Kd del AB no modificado con un MM o del AB original hacia el blanco.

En algunas modalidades, el MM no es un ligando natural del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el MM no contiene homología o sustancialmente no homología con ningún ligando natural del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el MM no es más de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, o 80% idéntico a ningún ligando natural del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el MM es no más que 50%, 25%, 20%, o 10% idéntico a cualquier ligando natural del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el MM es no más que 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%; 40%, 45%; 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% u 80% idéntico a CTLA-4 humano. En algunas modalidades, el MM es no más que 50%, 25%, 20%, o 10% idéntico a CTLA-4 humano.

Ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 activables

Los anticuerpos particulares descritos en la presente son anticuerpos anti-CTLA-4 activables que comprenden cualquier combinación de los restos enmascaradores, restos escindibles, dominios variables de la cadena liviana (VL) (o las correspondientes CDR), y dominios variables de la

cadena pesada (VH) (o las correspondientes CDR) provistas en las Tablas 2-6. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende una cadena liviana que comprende YV01 (SEQ ID NO: 1) como el resto enmascarador, LSGRSDNH (SEQ ID NO: 313) como el resto escindible, y el dominio variable de la cadena liviana (VL) de ipilimumab (SEQ ID NO: 344). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende una cadena liviana que comprende YV01 (SEQ ID NO: 1) como el resto enmascarador, ISSGLLSGRSDNH (2001) (SEQ ID NO: 297) como el resto escindible, y los CDRs del dominio variable de la cadena liviana (VL) de ipilimumab (SEQ ID NOs: 560, 561, y 562, respectivamente). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende el dominio variable de la cadena pesada (VH) de ipilimumab (SEQ ID NO: 345) o solo las correspondientes CDR (SEQ ID NOs: 557, 558, y 559).

En algunas modalidades, el anti-CTLA-4 activable comprende YV39 (SEQ ID NO: 39) como el resto enmascarador, y ISSGLLSGRSDNP ("2011") (SEQ ID NO: 304) como el resto escindible, y los dominios variables de la cadena pesada y cadena liviana de ipilimumab ((SEQ ID NOs: 345 y 344, respectivamente), donde los MM y CM se ligan al VL en la disposición MM-CM-VL.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable incluye un péptido señal. El péptido señal se puede

ligar al anticuerpo anti-CTLA-4 activable por un espaciador. En algunas modalidades, el espaciador se conjuga al anticuerpo activable en ausencia de un péptido señal. En algunas modalidades, el espaciador se une directamente ale MM del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el espaciador tiene la secuencia de aminoácidos QGQSGS (SEQ ID NO: 546). En algunas modalidades, un anticuerpo activable comprende un espaciador de la secuencia QGQSGS (SEQ ID NO: 546) unida directamente a una secuencia de MM CRTQLYGYNLCPY (YV39) (SEQ ID NO: 39) en la disposición estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal del “espaciador-MM-CM-VL” o "espaciador-MM-CM-AB."

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende un péptido ligador (LP) entre el MM y el CM. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende un péptido ligador entre el CM y el anticuerpo o su dominio de unión al antígeno (AB). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable comprende un primer péptido ligador (LP1) y un segundo péptido ligador (LP2), y donde el anticuerpo anti-CTLA-4 activable tiene la disposición estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la siguiente manera: MM-LP1-CM-LP2-AB. En algunas modalidades, la cadena liviana del anticuerpo anti-CTLA-4 activable tiene la disposición estructural desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la siguiente

manera: MM-LP1-CM-LP2-VL. En algunas modalidades, los dos péptidos ligadores no deben ser idénticos entre sí. Los ejemplos de los péptidos ligadores que se pueden usar con los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente se proporcionan en la Publicación de la patente estadounidense No. 2016/0193332 y Publicación internacional No. WO 2016/149201, *ibid*.

La descripción también comprende un anticuerpo anti-CTLA-4 modificado que comprende un MM que se une a la cadena liviana del anticuerpo por medio de un ligador escindible no proteasa. En algunas modalidades, el ligador escindible no proteasa comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 570. En algunas modalidades, tal anticuerpo anti-CTLA-4 modificado tiene una cadena liviana que comprende YV39 y un ligador escindible no proteasa. En algunas modalidades, la cadena liviana del anticuerpo anti-CTLA-4 modificado comprende la secuencia de aminoácidos:

QGQSGSCRTQLYGYNLCPYGGGSSGGSGGSGGSGGGSGGGSGGSEIVL
TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
FSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFG
QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 530) o
CRTQLYGYNLCPYGGGSSGGSGGSGGSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGT
LSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATG

IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVE

IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA

LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 531).

Los ligadores adecuados para usar en las composiciones descritas en la presente son generalmente los que proporcionan flexibilidad del anticuerpo anti-CTLA-4 activable para facilitar la inhibición de la unión del anticuerpo activable al blanco. Tales ligadores generalmente se denominan ligadores flexibles (también denominados péptidos ligadores en la presente). Los ligadores adecuados se pueden seleccionar fácilmente y pueden ser de cualquiera de diferentes longitudes, tal como de 1 aminoácido (por ejemplo, Gly) a 20 aminoácidos,, de 2 aminoácidos a 15 aminoácidos, de 3 aminoácidos a 12 aminoácidos, que incluyen 4 aminoácidos a 10 aminoácidos, 5 aminoácidos a 9 aminoácidos, 6 aminoácidos a 8 aminoácidos, o 7 aminoácidos a 8 aminoácidos, y puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 aminoácidos de longitud.

Los ejemplos de ligadores flexibles incluyen polímeros de glicina (G) n, polímeros de glicina-serina (que incluyen, por ejemplo, (GS)n, (GSGGS)n (GSGGS es SEQ ID N°: 534) y (GGGS)n (GGGS es SEQ ID N°: 535), donde n es un número entero de al menos uno), polímeros de glicina-alanina, polímeros de alanina-serina y otros ligadores flexibles

conocidos en la técnica. Los polímeros de glicina y glicina-serina están relativamente no estructurados y, por lo tanto, pueden servir como ligadura neutra entre los componentes. La glicina accede significativamente a más espacio phi-psi que incluso la alanina, y está mucho menos restringida que los residuos con cadenas laterales más largas Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)). Los ejemplos de ligadores flexibles incluyen, pero sin limitación Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 536), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 537), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 538), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 539), Gly- Gly-Gly-Ser-Gly (SEQ ID NO: 540), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly (SEQ ID NO: 541), y similares. El profesional experto en la técnica reconocerá que el diseño de anticuerpos activables puede incluir ligadores que son total o parcialmente flexibles, de manera que el ligador puede incluir un ligador flexible así como una o más porciones que confieren una estructura menos flexible para proporcionar una estructura de anticuerpos activables deseada.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprende los VL y VH (o las correspondientes CDR) de ipilimumab y una combinación de MM y CM provistos en la siguiente Tabla 5 de modo que cualquier MM de la columna 2 se puede combinar con cualquier CM de la columna 4.

Tabla 5. Combinaciones de anticuerpo anti-CTLA-4 activables

SEQ ID NO.	Resto enmascarador (MM)	SEQ ID NO.	Resto escindible (CM)
1	(YV01) DFSCLHSMYNVCLDP	313	LSGRSDNH
2	(YV02) QPCAQMYGYSMCPHT	314	LSGRSANPRG
3	(YV03) LHCRTQMYGYNLCPY	315	TGRGPSWV
4	(YV04) LHCRTQLYGYNLCPY	316	PLTGRSGG
5	(YV05) CTYSFFNVC	317	TARGPSFK
6	(YV06) CAQMYGYSMC	318	NTLSGRSENHSG
7	(YV07) CPNHPMC	319	NTLSGRSGNHGS
8	(YV08) GTACTYSFFNVCLDP	320	TSTSGRSANPRG
9	(YV09) FGTACPNHPMCHDWQ	321	TSGRSANP
10	(YV10) SACAYWMFGVNLCPY	322	VHMPLGFLGP
11	(YV11) CRTQLYGYNLC	323	AVGLLAPP
12	(YV12) CRTQIYGYNLC	324	AQNLLGMV
13	(YV13) LHCRTQIYGYNLCPY	325	QNQALRMA
14	(YV14) CPNHPMCHDWQ	326	LAAPLGLL
15	(YV15) GTACPNHPMCHDWQ	327	STFPFGMF
16	(YV16) CAYWMFGVNLCPY	328	ISSGLLSS
17	(YV17) QECHLYMYGVNLCPY	329	PAGLWLDP
18	(YV18) CHLYMYGVNLCPY	330	VAGRSMRP
19	(YV19) GQCQFYMFGYNLCPY	331	VVPEGRRS
20	(YV20) LSTCMYSFFNVCLDP	332	ILPRSPAF
21	(YV21) CLHSMYNVCLDP	333	MVLGRSLL
22	(YV22) CLHSMYNVC	334	VAGRSMRP
23	(YV23) CLHSLYNVCLDP	335	QGRAITFI
24	(YV24) CLHSAYNVCLDP	336	SPRSIMLA
25	(YV25) CMYSFFNVCLDP	337	SMLRSMPL
26	(YV26) CMYSFFNVC	297	ISSGLLSGRSDNH
27	(YV27) QPCAQMYGYSMC	300	ISSGLLSGRSDDH
28	(YV28) CAQLYGYSMCPHT	301	ISSGLLSGRSDIH
29	(YV29) CAQMYGYSMCAHT	302	ISSGLLSGRSDQH
30	(YV30) CAQMYGYSMCPAT	303	ISSGLLSGRSDTH
31	(YV31) CAQMYGYSMCPHT	341	ISSGLLSGRSDYH
32	(YV32) CPNHPLCHDWQ	342	ISSGLLSGRSANI
33	(YV33) CPNHPMCADWQ	343	ISSGLLSGRSDNI
35	(YV34) CPNHPMCHAWQ	305	ISSGLLSGRSANP
35	(YV35) CPNHPMCHDAQ	304	ISSGLLSGRSDNP
36	(YV36) CPNHPMCHDWA	298	ISSGLLSGRSANPRG
37	(YV37) GTACPNHPMC	306	AVGLLAPPGGLSGRSDNH
38	(YV38) LHCRTQLYGYNLC	307	AVGLLAPPGGLSGRSDDH
39	(YV39) CRTQLYGYNLCPY	308	AVGLLAPPGGLSGRSDIH
40	(YV40) CRTQLYGYNLCAY	309	AVGLLAPPGGLSGRSDQH
41	(YV41) CRTQLYGYNLCPA	310	AVGLLAPPGGLSGRSDTH
42	(YV42) FGTACPNHPLCHDWQ	338	AVGLLAPPGGLSGRSDYH
43	(YV43) CPNHPLCHDFQ	339	AVGLLAPPGGLSGRSANI
44	(YV44) CPNHPLCHDYQ	340	AVGLLAPPGGLSGRSDNI
45	(YV45) CPNHPLCPY	312	AVGLLAPPGGLSGRSANP
46	(YV46) CPNHPLCPA	311	AVGLLAPPGGLSGRSDNP

47	(YV47) CMYSFFNVCYP	299	AVGLLAPPSGRSANPRG
48	(YV48) CMYSFFNVCYA		
49	(YV49) CLYSFFNVCYP		
50	(YV50) CLYSFFNVCYA		
51	(YV51) FGAACPNHPICHDWQ		
52	(YV52) FGAACPNHPLCHDWQ		
53	(YV53) FGAACPNHPMCHDAQ		
54	(YV54) CLHSAYNACLDP		
55	(YV55) CAHSAYNVCLDP		
56	(YV56) CLHSAYNVCADP		
57	(YV57) CLHSAYNVCLAP		
58	(YV58) CLHSAYNVCLDA		
59	(YV60) KNTCTYVMYNVCLDP		
60	(YV61) YISDCPYHPMCHDYQ		
61	(YV62) FRNTCPYHPMCHDYR		
62	(YV63) RECHMWMFGVNLCPY		
63	(YV64) AVCHMYMYGYNLCPF		
64	(YV65) RSCPQMYGYSMCPHT		
65	(YV66) QPCAQMFGYSMCPHT		

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables comprenden la combinación específica de MM y CM provistos en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6. Ejemplo de combinaciones de anticuerpo anti-CTLA-4 activables

Comb. No.	Resto enmascarador (MM)	Resto escindible (CM)
1	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
2	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 304)
3	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)
4	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)
5	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
6	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
7	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
8	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
9	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
10	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 301)

11	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)
12	LHCRTQMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 3)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
13	CAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 06)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
14	CAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 06)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
15	FGTACPNHPMCHDWQ (SEQ ID NO: 09)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
16	FGTACPNHPMCHDWQ (SEQ ID NO: 09)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
17	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
18	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300)
19	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 301)
20	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302)
21	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303)
22	CLHSLYNVCLDP (SEQ ID NO: 23)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
23	CLHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 24)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
24	CLHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 24)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
25	QPCAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 27)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
26	QPCAQMYGYSMC (SEQ ID NO: 27)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
27	CAQMYGYSMCAHT (SEQ ID NO: 29)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
28	CAQMYGYSMCAHT (SEQ ID NO: 29)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
29	CPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 32)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
30	CPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 32)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
31	CPNHPMCADWQ (SEQ ID NO: 33)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
32	CPNHPMCADWQ (SEQ ID NO: 33)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
33	CPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 35)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
34	CPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 35)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)

35	CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
36	CRTQLYGYNLCPA (SEQ ID NO: 41)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
37	CRTQLYGYNLCPA (SEQ ID NO: 41)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
38	FGAACPNHPICHDWQ (SEQ ID NO: 51)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
39	FGAACPNHPICHDWQ (SEQ ID NO: 51)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
40	FGAACPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 52)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
41	FGAACPNHPLCHDWQ (SEQ ID NO: 52)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
42	FGAACPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 53)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
43	FGAACPNHPMCHDAQ (SEQ ID NO: 53)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
44	CLHSAYNACLDP (SEQ ID NO: 54)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
45	CLHSAYNACLDP (SEQ ID NO: 54)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
46	CAHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 55)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
47	CAHSAYNVCLDP (SEQ ID NO: 55)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
48	CLHSAYNVCADP (SEQ ID NO: 56)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
49	CLHSAYNVCADP (SEQ ID NO: 56)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
50	CLHSAYNVCLAP (SEQ ID NO: 57)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
51	CLHSAYNVCLAP (SEQ ID NO: 57)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
52	CLHSAYNVCLDA (SEQ ID NO: 58)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
53	CLHSAYNVCLDA (SEQ ID NO: 58)	AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306)
54	YISDCPYHPMCHDYQ (SEQ ID NO: 60)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
55	FRNTCPYHPMCHDYR (SEQ ID NO: 61)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
56	AVCHMYMYGYNLCPF (SEQ ID NO: 63)	ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297)
57	RSCPQMYGYSMCPHT (SEQ ID NO: 64)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)
58	QPCAQMFGYSMCPHT (SEQ ID NO: 65)	ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305)

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente también incluyen un agente conjugado al anticuerpo activable. En algunas modalidades, el agente conjugado es un agente terapéutico, tal como un agente anti-neoplásico. En algunas modalidades, el agente se conjuga a un resto carbohidrato del anticuerpo activable, con preferencia donde el resto carbohidrato se ubica fuera de la región de unión al antígeno del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno en el anticuerpo activable. En algunas modalidades, el agente se conjuga a un grupo sulfhidrilo del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno en el anticuerpo activable. En algunas modalidades, el agente se conjuga a un grupo amino del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del anticuerpo activable. En algunas modalidades, el agente se conjuga a un grupo ácido carboxílico del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del anticuerpo activable.

En algunas modalidades, el agente es un agente citotóxico tal como una toxina (por ejemplo, una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de estas), o un isótopo radiactivo (es decir, un radioconjugado).

En algunas modalidades, el anticuerpo activable conjugado se puede modificar para la conjugación específica de sitio a través de secuencias de aminoácidos modificadas

insertadas o incluidas de otro modo en la secuencia de anticuerpo activable. Estas secuencias de aminoácidos modificadas se diseñan para permitir la colocación controlada y/o la dosificación del agente conjugado dentro de un anticuerpo anti-CTLA-4 activable conjugado. Por ejemplo, el anticuerpo activable se puede manipular genéticamente para incluir sustituciones de cisteína en posiciones de las cadenas liviana y pesada que proporcionan grupos tiol reactivos y no afectan negativamente al plegamiento y ensamblaje de proteínas, ni alteran la unión al antígeno. En algunas modalidades, el anticuerpo activable se puede manipular genéticamente para incluir o introducir de otro modo uno o más residuos de aminoácidos no naturales dentro del anticuerpo activable para proporcionar sitios adecuados para la conjugación. En algunas modalidades, el anticuerpo activable se puede manipular genéticamente para incluir o introducir de otra manera secuencias de péptidos activables enzimáticamente dentro de la secuencia de anticuerpo activable.

En algunas modalidades, el agente es un resto detectable tal como, por ejemplo, una marca u otro marcador. Por ejemplo, el agente es o incluye un aminoácido radiomarcado, uno o más restos biotinilo que se pueden detectar mediante avidina marcada (por ejemplo, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o

actividad enzimática que se puede detectar mediante métodos ópticos o calorimétricos), uno o más radioisótopos o radionucleidos, uno o más marcadores fluorescentes, uno o más marcadores enzimáticos y/o uno o más agentes quimioluminiscentes. En algunas modalidades, los restos detectables se unen mediante moléculas ligadoras.

Los conjugados del anticuerpo y el agente citotóxico se preparan usando una variedad de agentes de acoplamiento a proteínas bifuncionales tales como propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditiol) (SPDP), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tales como dimetil adipimidato HCL), ésteres activos (tales como suberato de disuccinimidilo), aldehídos tales (como glutaraldehído), compuestos bis-azido (tales como bis(p-azidobenzoil)hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (como bis-(p-diazoniobenzoil)-etilendiamina), diisocianatos (tales como 2,6-diisocianato de tolueno) y compuestos de flúor bis-activos (tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno). Por ejemplo, se puede preparar una inmunotoxina de ricina como se describe en Vitetta *et al.*, *Science* 238: 1098 (1987). El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilentriaminapentaacético marcado con carbono-14 (MX-DTPA) es un ejemplo de agente quelante para la conjugación del radionucleótido al anticuerpo. (Ver WO94/11026).

Los expertos en la técnica reconocerán que se puede

acoplar una gran variedad de restos posibles a los anticuerpos resultantes de la invención. (Ver, por ejemplo, "Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse y R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, Nueva York, (1989), cuyos contenidos completos se incorporan en la presente por referencia).

II. Usos de anticuerpos anti-CTLA-4 activables

Las formulaciones terapéuticas de la invención, que incluyen un anticuerpo anti-CTLA-4 activable, se usan para prevenir, tratar o mejorar de otro modo una enfermedad o trastorno, que incluye, pero sin limitación, una enfermedad o trastorno asociado con. expresión y/o actividad de CTLA-4 aberrante. Por ejemplo, las formulaciones terapéuticas de la invención, que incluyen un anticuerpo anti-CTLA-4 activable, se usan como inmunoterapia para el cáncer, por ejemplo, potenciando una respuesta inmune endógena en un sujeto afectado con cáncer para tratar así al sujeto, tal método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente.

Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los métodos inmunoterapéuticos de la descripción incluyen cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno cutáneo o intraocular, melanoma no resecable

o metastásico, cáncer renal, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, neoplasia maligna hematológica, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de la pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluidos los inducidos por el asbesto, cánceres metastásicos y cualquier combinación de esos cánceres. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de MEL, RCC, NSCLC escamoso, NSCLC no escamoso, CRC, CRPC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y carcinomas de esófago, ovario, tracto gastrointestinal y mama. Los presentes métodos también son aplicables al tratamiento de cánceres metastásicos.

Otros cánceres incluyen neoplasias malignas

hematológicas que incluyen, por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma de células B, linfoma de Hodgkin/linfoma de células B de mediastino primario, linfomas no Hodgkin, linfoma mieloide agudo, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoide crónica, linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de células grandes inmunoblásticas, linfoma linfoblástico de precursores B, linfoma de células del manto, leucemia linfoblástica aguda, micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T y linfoma linfoblástico de precursores T, y cualquier combinación de esos cánceres.

Se sabe que el aumento de la proteólisis es una característica distintiva del cáncer. (Ver por ejemplo, Affara N I, *et al.* "Delineating proteasa functions during cancer development." *Methods Mol Biol.* 539 (2009): 1-32). La progresión, invasión y metástasis de los tumores provienen de varios procesos interdependientes en los que están implicadas las proteasas. Este proceso se describe generalmente en la Publicación estadounidense No. 2016/0193332 A1, que se incorpora en su totalidad.

En algunas modalidades de estos métodos para tratar a un sujeto con cáncer, los anticuerpos activables de la presente invención, por ejemplo, ipilimumab activable, se administra al sujeto como monoterapia. En algunas modalidades, la estimulación o bloqueo de blancos inmunomoduladores se

puede combinar efectivamente con tratamientos de cáncer estándar, que incluyen regímenes de quimioterapia, radiación, cirugía, deprivación de hormonas e inhibidores de angiogénesis. El anticuerpo anti-CTLA-4 activable se puede unir a un agente antineoplásico (como un inmunoconjugado) o se puede administrar por separado del agente. En el último caso (administración separada), el anticuerpo se puede administrar antes, después o al mismo tiempo que el agente o se puede coadministrar con otros agentes terapéuticos conocidos. Los fármacos quimioterapéuticos incluyen, entre otros, doxorrubicina (ADRIAMYCIN®), cisplatino, carboplatino, sulfato de bleomicina, carmustina, clorambucilo (LEUKERAN®), ciclofosfamida (CYTOXAN®; NEOSAR®), lenalidomida (REVLIMID®), bortezomib (VELCADE®), dexametasona, mitoxantrona, etopósido, citarabina, bendamustina (TREANDA®), rituximab (RITUXAN®), ifosfamida, vincristina (ONCOVIN®), fludarabina (FLUDARA®), talidomida (THALOMID®), alemtuzumab (CAMPATH®, ofatumumab (ARZERRA®), everolimus (AFINITOR®, ZORTRESS®) y carfilzomib (KYPROLISTM). La coadministración de agentes anticancerígenos que operan a través de diferentes mecanismos puede ayudar a superar el desarrollo de resistencia a los fármacos o cambios en la antigenicidad de las células tumorales.

Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables de la presente invención, tales como el ipilimumab activable, también se pueden usar en combinación con otros agentes

inmunomoduladores, tales como anticuerpos contra otros receptores inmunomoduladores o sus ligandos. Se han identificado varios otros receptores coestimuladores e inhibidores y ligandos que regulan las respuestas de las células T. Los ejemplos de receptores estimuladores incluyen el coestimulador de células T inducible (ICOS), CD137 (4-1BB), CD134 (OX40), CD27, proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides (GITR) y mediador de entrada del virus del herpes (HVEM), mientras que los ejemplos de receptores inhibidores incluyen Muerte programada 1 (PD-1), Ligando 1 de muerte programada (PD-L1), atenuador de linfocitos B y T (BTLA), dominio 3 de inmunoglobulina y mucina de células T (TIM-3), Gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), receptor de adenosina A2a (A2aR), receptor G1 tipo lectina de células citolíticas (KLRG-1), receptor 2B4 de células citolíticas naturales (CD244), CD160, inmunorreceptor de células T con dominios de Ig y ITIM (TIGIT), y el receptor para el supersor de Ig dominio V de la activación de células T (VISTA). Mellman *et al.* (2011) *Nature* 480:480; Pardoll (2012) *Nat. Rev. Cancer* 12: 252; Baitsch *et al.* (2012) *PloS One* 7:e30852.

Los anticuerpos anti-PD-1 OPDIVO® (nivolumab) y KEYTRUDA® (pembrolizumab), así como el anticuerpo anti-PD-L1 TECENTRIQ® (atezolizumab), han sido aprobados para su uso en el tratamiento del cáncer y se pueden combinar con los

anticuerpos anti-CLTA-4 activables de la presente invención, por ejemplo ipilimumab activable. Estos receptores y sus ligandos proporcionan blancos para agentes terapéuticos diseñados para estimular, o prevenir la supresión, de una respuesta inmune para atacar de este modo las células tumorales. Weber (2010) Semin. Oncol. 37:430; Flies *et al.* (2011) *Yale J. Biol. Med.* 84:409; Mellman *et al.* (2011) *Nature* 480:480; Pardoll (2012) *Nat. Rev. Cancer* 12:252. A los receptores estimuladores o ligandos de receptores se dirigen los agentes agonistas, mientras que los receptores inhibidores o ligandos de receptores son el blanco de agentes bloqueantes. Entre los enfoques más prometedores para potenciar la actividad antitumoral inmunoterapéutica está el bloqueo de los denominados "puntos de control inmunológico", que se refieren a la gran cantidad de vías de señalización inhibidoras que regulan el sistema inmunológico y son cruciales para mantener la auto tolerancia y modular la duración y la amplitud de las respuestas inmunológicas fisiológicas en los tejidos periféricos con el fin de minimizar el daño tisular colateral. Ver por ejemplo Weber (2010) *Semin. Oncol.* 37:430; Pardoll (2012) *Nat. Rev. Cancer* 12:252. Debido a que muchos de los puntos de control inmunológico se inician por interacciones ligando-receptor, se pueden bloquear fácilmente mediante anticuerpos o modular mediante formas recombinantes de ligandos o receptores.

Anticuerpos anti-PD-1 útiles para la invención

Cualquier anticuerpo anti-PD-1 que se conoce en la técnica se puede usar en los métodos descritos en la presente. En particular, diversos anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 con alta afinidad se han descrito en la patente de los Estados Unidos de América No. 8,008,449. Se ha demostrado que cada uno de los anticuerpos anti-PD-1 humanizados descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 8,008,449 presenta una o más de las siguientes características: (a) se une a PD-1 humano con una K_D de 1 x 10^{-7} M o menos, según se determina por resonancia de plasmón superficial usando un sistema biosensor Biacore; (b) no se une sustancialmente a CD28, CTLA-4 o ICOS humano; (c) aumenta la proliferación de células T en un ensayo de reacción de linfocitos mixtos (MLR); (d) aumenta la producción de interferón-γ en un ensayo de MLR; (e) aumenta la secreción de IL-2 en un ensayo de MLR; (f) se une al PD-1 humano y PD-1 de mono cynomolgus; (g) inhibe la unión de PD-L1 y/o PD-L2 a PD-1; (h) estimula respuestas de memoria específicas de antígeno; (i) estimula las respuestas de anticuerpos; e (j) inhibe el crecimiento de células tumorales *in vivo*. Los anticuerpos anti-PD-1 utilizables en la presente invención incluyen los anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a PD-1 humana y exhiben al menos una, en algunas modalidades, al menos cinco, de las características

precedentes.

Otros anticuerpos anti-PD-1 monoclonales se han descrito en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de América NO. 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 y 8,354,509, Publicación de los Estados Unidos de América NO. 2016/0272708 y Publicación PCT NO. WO 2012/145493, WO 2008/156712, WO 2015/112900, WO 2012/145493, WO 2015/112800, WO 2014/206107, WO 2015/35606, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2017/020291, WO 2017/020858, WO 2016/197367, WO 2017/024515, WO 2017/025051, WO 2017/123557, WO 2016/106159, WO 2014/194302, WO 2017/040790, WO 2017/133540, WO 2017/132827, WO 2017/024465, WO 2017/025016, WO 2017/106061, cada uno de los cuales que se incorpora por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (también conocido como "OPDIVO®"; anteriormente designado 5C4, BMS-936558, MDX-1106, u ONO-4538), pembrolizumab (Merck, también conocido como "KEYTRUDA®", lambrolizumab, y MK-3475. Ver WO2008156712A1), PDR001 (Novartis; ver WO 2015/112900), MEDI-0680 (AstraZeneca; AMP-514; ver WO 2012/145493), REGN-2810 (Regeneron; ver WO 2015/112800), JS001 (TAIZHOU JUNSHI PHARMA; ver Si-Yang Liu *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), BGB-A317 (Beigene; ver WO 2015/35606 y US 2015/0079109), INCSHR1210 (SHR-1210; Jiangsu Hengrui Medicine; ver WO 2015/085847; Si-Yang Liu *et al.*, *J. Hematol.*

Oncol. 10:136 (2017)), TSR-042 (ANB011; Tesaro Biopharmaceutical; ver WO2014/179664), GLS-010 (WBP3055; Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals; ver Si-Yang Liu *et al.*, *J. Hematol. Oncol.* 10:136 (2017)), AM-0001 (Armo), STI-1110 (Sorrento Therapeutics; ver WO 2014/194302), AGEN2034 (Agenus; ver WO 2017/040790), y MGD013 (Macrogenics).

En una modalidad, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. Nivolumab es un anticuerpo inhibidor del punto de control inmune PD-1 IgG4 completamente humana (S228P) que impide selectivamente la interacción con los ligandos PD-1 (PD-L1 y PD-L2), de este modo bloquea la regulación por disminución de las funciones de las células T antitumorales (Patente de los Estados Unidos de América No. 8,008,449; Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

En otra modalidad, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. Pembrolizumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado dirigido contra el receptor PD-1 de superficie celular humano (muerte programada 1 o muerte celular programada 1). Pembrolizumab se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de América No. 8,354,509 y 8,900,587; ver también www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789 (último acceso: 14 de diciembre de 2014). Pembrolizumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma recidivante y refractario.

Los anticuerpos anti-PD-1 utilizables en los métodos descritos también incluyen anticuerpos aislados que se unen específicamente a PD-1 humano y compiten de forma cruzada por la unión a PD-1 humano con cualquier anticuerpo anti-PD-1 descrito en la presente, por ejemplo, nivolumab (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de América No. 8,008,449 y 8,779,105; WO 2013/173223). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 se une al mismo epítopo que cualquiera de los anticuerpos anti-PD-1 descritos en la presente, por ejemplo, nivolumab. La capacidad de los anticuerpos para competir de forma cruzada por la unión a un antígeno indica que estos anticuerpos monoclonales se unen a la misma región de epítopo del antígeno e impiden estéricamente la unión de otros anticuerpos que compiten en forma cruzada a esa región de epítopo particular. Se espera que estos anticuerpos de competencia cruzada tengan propiedades funcionales muy similares a las del anticuerpo de referencia, por ejemplo, nivolumab, en virtud de su unión a la misma región del epítopo de PD-1. Los anticuerpos que compiten de forma cruzada se pueden identificar fácilmente en función de su capacidad para competir de forma cruzada con nivolumab en ensayos de unión a PD-1 estándar tales como análisis Biacore, ensayos ELISA o citometría de flujo (ver, por ejemplo, WO 2013/173223).

En ciertas modalidades, los anticuerpos que

compiten de forma cruzada por la unión a PD-1 humana con, o se unen a la misma región del epítopo del anticuerpo anti-PD-1 humano, nivolumab, son anticuerpos monoclonales. Para la administración a sujetos humanos, estos anticuerpos que compiten en forma cruzada son anticuerpos quiméricos, anticuerpos manipulados genéticamente o anticuerpos humanizados o humanos. Tales anticuerpos quiméricos, manipulados genéticamente, humanizados o humanos se pueden preparar y aislar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los anticuerpos anti-PD-1 utilizables en los métodos de la invención descritos también incluyen porciones de unión al antígeno de los anticuerpos anteriores. Se ha demostrado ampliamente que la función de unión al antígeno de un anticuerpo se puede realizar mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa.

Los anticuerpos anti-PD-1 adecuados para usar en los métodos o composiciones descritos son anticuerpos que se unen a PD-1 con alta especificidad y afinidad, bloquean la unión de PD-L1 y/o PD-L2 e inhiben el efecto inmunosupresor de la vía de señalización PD-1. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en la presente, un "anticuerpo" anti-PD-1 incluye una porción o fragmento de unión al antígeno que se une al receptor PD-1 y exhibe propiedades funcionales similares a las de los anticuerpos completos en la inhibición de la unión al ligando y la

regulación por aumento del sistema inmunológico. En ciertas modalidades, el anticuerpo anti-PD-1 o su porción de unión al antígeno compite de forma cruzada con nivolumab para unirse a PD-1 humano.

Anticuerpos anti-PD-L1 útiles para la invención

Cualquier anticuerpo anti-PD-L1 se puede usar en los métodos de la presente descripción. Los ejemplos de anticuerpos anti-PD-L1 útiles en los métodos de la presente descripción incluyen los anticuerpos descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 9,580,507. Se ha demostrado que cada uno de los anticuerpos anti-PD-L1 monoclonales humanos descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 9,580,507 presenta una o más de las siguientes características: (a) se une a PD-L1 humano con una K_D de 1 x 10^{-7} M o menos, según se determina por resonancia de plasmón superficial usando un sistema biosensor Biacore; (b) aumenta la proliferación de células T en un ensayo de reacción de linfocitos mixtos (MLR); (c) aumenta la producción de interferón-γ en un ensayo de MLR; (d) aumenta la secreción de IL-2 en un ensayo de MLR; (e) estimula las respuestas de anticuerpo y (f) revierte el efecto de las células T reguladoras sobre las células T efectoras y/o células dendríticas. Los anticuerpos anti-PD-L1 utilizables en la presente invención incluyen anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a PD-L1 humano y presentan al

menos una, en algunas modalidades, al menos cinco, de las características precedentes.

En ciertas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en BMS-936559 (anteriormente 12A4 o MDX-1105; ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de América No. 7,943,743 y WO 2013/173223), MPDL3280A (también conocido como RG7446, atezolizumab, and TECENTRIQ®; US 8,217,149; ver, también, Herbst *et al.* (2013) *J Clin Oncol* 31(suppl):3000), durvalumab (IMFINZI™; MEDI-4736; AstraZeneca; ver WO 2011/066389), avelumab (Pfizer; MSB-0010718C; BAVENCIO®; ver WO 2013/079174), STI-1014 (Sorrento; ver WO2013/181634), CX-072 (CytomX; ver WO2016/149201), KN035 (3D Med/Alphamab; ver Zhang *et al.*, *Cell Discov.* 7:3 (marzo de 2017), LY3300054 (Eli Lilly Co.; ver, por ejemplo, WO 2017/034916), y CK-301 (Checkpoint Therapeutics; ver Gorelik *et al.*, AACR:Abstract 4606 (abril 2016)).

En ciertas modalidades, el anticuerpo PD-L1 es atezolizumab (TECENTRIQ®). Atezolizumab es un anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal IgG1 completamente humanizado.

En ciertas modalidades, el anticuerpo PD-L1 es durvalumab (IMFINZI™). Durvalumab es un anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal kappa IgG1 humano.

En ciertas modalidades, el anticuerpo PD-L1 es avelumab (BAVENCIO®). Avelumab es un anticuerpo anti-PD-L1

monoclonal lambda IgG1 humano.

En otras modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en 28-8, 28-1, 28-12, 29-8, 5H1, y cualquiera de sus combinaciones.

Los anticuerpos anti-PD-L1 utilizables en los métodos descritos también incluyen anticuerpos aislados que se unen específicamente a PD-L1 humano y compiten de forma cruzada por la unión a PD-L1 humano con cualquier anticuerpo anti-PD-L1 descrito en la presente, por ejemplo, atezolizumab y/o avelumab. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 se une al mismo epítopo que cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos en la presente, por ejemplo, atezolizumab y/o avelumab. La capacidad de los anticuerpos para competir de forma cruzada por la unión a un antígeno indica que estos anticuerpos se unen a la misma región de epítopo del antígeno e impiden estéricamente la unión de otros anticuerpos que compiten en forma cruzada a esa región de epítopo particular. Se espera que estos anticuerpos de competencia cruzada tengan propiedades funcionales muy similares a las del anticuerpo de referencia, por ejemplo, atezolizumab y/o avelumab, en virtud de su unión a la misma región del epítopo de PD-L1. Los anticuerpos que compiten de forma cruzada se pueden identificar fácilmente en función de su capacidad para competir de forma cruzada con atezolizumab y/o avelumab en ensayos de unión a PD-L1 estándar tales como

análisis Biacore, ensayos ELISA o citometría de flujo (ver, por ejemplo, WO 2013/173223).

En ciertas modalidades, los anticuerpos que compiten de forma cruzada por la unión a PD-L1 humana con, o se unen a la misma región del epítopo del anticuerpo PD-L1 humano, atezolizumab y/o avelumab, son anticuerpos monoclonales. Para la administración a sujetos humanos, estos anticuerpos que compiten en forma cruzada son anticuerpos quiméricos, anticuerpos manipulados genéticamente o anticuerpos humanizados o humanos. Tales anticuerpos monoclonales quiméricos, manipulados genéticamente, humanizados o humanos se pueden preparar y aislar por métodos bien conocidos en la técnica.

Los anticuerpos anti-PD-L1 utilizables en los métodos de la invención descritos también incluyen porciones de unión al antígeno de los anticuerpos anteriores. Se ha demostrado ampliamente que la función de unión al antígeno de un anticuerpo se puede realizar mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa.

Los anticuerpos anti-PD-L1 adecuados para usar en los métodos o composiciones descritos son anticuerpos que se unen a PD-L1 con alta especificidad y afinidad, bloquean la unión de PD-1 e inhiben el efecto inmunosupresor. de la vía de señalización PD-1. En cualquiera de las composiciones o métodos descritos en la presente, un "anticuerpo" anti-PD-L1

incluye una porción o fragmento de unión al antígeno que se une al PD-L1 y exhibe propiedades funcionales similares a las de los anticuerpos completos en la inhibición de la unión al receptor y la regulación por aumento del sistema inmunológico. En ciertas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 o su porción de unión al antígeno compite de forma cruzada con atezolizumab y/o avelumab para unirse a PD-L1 humano.

La eficacia de la prevención, mejora o tratamiento se determina en asociación con cualquier método conocido para diagnosticar o tratar la enfermedad o trastorno, que incluye, pero sin limitación, una enfermedad o trastorno asociado con expresión y/o actividad de CTLA-4 aberrante. La prolongación de la supervivencia de un sujeto o retrasar de otro modo la progresión de la enfermedad o trastorno, que incluye, pero sin limitación a, una enfermedad o trastorno asociado con la expresión y/o actividad de CTLA-4 aberrante en un sujeto, indica que el anticuerpo activable confiere un beneficio clínico.

Se apreciará que las entidades terapéuticas de acuerdo con la invención se administrarán con portadores, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en formulaciones para proporcionar una transferencia, suministro, tolerancia y similares mejorados. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's

Pharmaceutical Sciences (15ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1975)), particularmente el Capítulo 87 por Blaug, Seymour, en el mismo. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como Lipofectin™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias de acuerdo con la presente invención, con la condición de que el ingrediente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Ver también Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." *Regul. Toxicol Pharmacol.* 32(2):210-8 (2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." *Int. J. Pharm.* 203(1-2):1-60 (2000), Charman W N "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." *J Pharm Sci.* 89(8):967-78 (2000), Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" *PDA J Pharm Sci Technol.* 52:238-311 (1998) y las citas del mismo para información adicional relacionada con formulaciones, excipientes y portadores bien

conocidos por los químicos farmacéuticos.

Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas. Se proporcionan los principios y consideraciones involucrados en la preparación de tales composiciones, así como la orientación en la elección de los componentes, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, *et al*., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, and Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; y Peptide and Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, Nueva York.

La formulación también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular que se trata, con preferencia aquellos con actividades complementarias que no se afectan adversamente entre sí. Alternativamente, o además, la composición puede comprender un agente que potencia su función, tal como, por ejemplo, un agente citotóxico, citoquina, agente quimioterapéutico o agente inhibidor del crecimiento. Tales moléculas están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son efectivas para el propósito deseado.

Los ingredientes activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas

de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (para ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

Las formulaciones para usar en la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se logra fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el anticuerpo, estas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli (2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinilalcohol)), poliláctidos (Patente Estados Unidos de América No. 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y γ etil-L-glutamato, etileno- acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros tales como etileno-acetato de vinilo y

ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante periodos de tiempo más cortos.

En algunas modalidades, el anticuerpo activable contiene una marca detectable. Se puede usar un anticuerpo intacto, o un fragmento del mismo (por ejemplo, Fab, scFv, o F(ab)2). El término "marcado", con respecto a la sonda o anticuerpo, pretende abarcar la marcación directa de la sonda o anticuerpo por acoplamiento (es decir, mediante la unión física) de una sustancia detectable a la sonda o anticuerpo, así como la marcación indirecta de la sonda o anticuerpo por reactividad con otro reactivo que está directamente marcado. Los ejemplos de marcación indirecta incluyen la detección de un anticuerpo primario usando un anticuerpo secundario marcado fluorescentemente y la marcación final de una sonda de ADN con biotina de manera que se pueda detectar con estreptavidina marcada fluorescentemente. El término "muestra biológica" se considera que incluye tejidos, células y fluidos biológicos aislados de un sujeto, así como tejidos, células y fluidos presentes en un sujeto. Se incluyen dentro del uso del término "muestra biológica", por lo tanto, la sangre y una fracción o componente de la sangre que incluye suero sanguíneo, plasma sanguíneo o linfa. Por ejemplo, el anticuerpo se puede marcar con un marcador radioactivo cuya presencia y ubicación en un sujeto se pueden detectar

mediante técnicas de imagen estándares.

III. Composiciones farmacéuticas

Los anticuerpos anti-CTLA-4 activables de la invención (también denominado en la presente como “compuestos activos"), y sus derivados, fragmentos, análogos y homólogos, se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración. Tales composiciones típicamente comprenden el anticuerpo activable y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Los portadores adecuados se describen en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences, un texto de referencia estándar en el campo, que se incorpora en la presente como referencia. Los ejemplos preferidos de tales portadores o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, soluciones de Ringer, solución de dextrosa y albúmina sérica humana 5%. También se pueden usar liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites fijos. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible

con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios en las composiciones.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (es decir, tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso

inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina regulada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una jeringabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de estos. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol,

sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede realizar incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En 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 requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada en condiciones estériles.

Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por

medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera a penetrar en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los anticuerpos activables de la presente invención también se pueden administrar por vía subcutánea junto con agentes para facilitar la inyección de grandes volúmenes en un sitio único (agentes de dispersión de fármacos intersticiales) tales como glicoproteínas de hialuronidasa activas neutras solubles (sHASEGP), por ejemplo, glicoproteínas de hialuronidasa de PH-20 solubles humanas, tales como rHuPH20 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Ciertos ejemplos y métodos de uso de sHASEGP, que incluyen rHuPH20, se describen en las publicaciones de patente US NO. 2005/0260186 y 2006/0104968. En un aspecto, un sHASEGP se combina con una o más glicosaminoglicanasas adicionales tales como condroitinasas.

Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorios

convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

En algunas modalidades, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como etilenvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposómicas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se pueden usar como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente Estados Unidos de América No. 4,522,811.

Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosis para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosis como se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis

unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas de unidad de dosis de la invención está dictada y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular que se debe lograr, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de ese compuesto activo para el tratamiento de los individuos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

Las modalidades de la presente descripción se pueden definir adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que describen en detalle la preparación de ciertos anticuerpos de la presente descripción y métodos para usar anticuerpos de la presente descripción. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden llevar a cabo muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, sin apartarse del alcance de la presente descripción.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Identificación de restos enmascaradores para el anticuerpo anti-CTLA-4 activable

Para identificar los restos enmascaradores (MM) que reducen la unión de anticuerpos anti-CTLA-4 a su proteína blanco, se utilizó anticuerpo anti-CTLA-4 (es decir, ipilimumab) para analizar bibliotecas de péptidos usando métodos similares a los descritos en las Publicaciones Internacionales PCT No. WO 2009/025846, WO 2010/081173, y WO 2016/149201, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. El análisis consistió en dos rondas de purificación por clasificación de células activadas magnéticamente (MACS) seguida de tres rondas de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

La purificación inicial de MACS se realizó con proteína A Dynabeads® (Invitrogen) y anticuerpo anti-CTLA-4 a una concentración de 100 nM. Aproximadamente 10^{11} células se analizaron por la unión, y se recogieron $6x10^{6}$ células. La segunda purificación de MACS se realizó con estreptavidina DYNABEADS® (Thermo Fisher Scientific) y anticuerpo anti-CTLA-4 biotinilado a una concentración de 100 nM. El eluato de la purificación MACS inicial se expandió, se analizaron aproximadamente 1011 células para la unión, y se recolectaron aproximadamente 107 células. El producto de purificación MACS

descrita anteriormente se sometió a rondas seriadas de clasificación FACS con concentraciones decrecientes de anti-CTLA-4 marcadas con Alexa Fluor® 488 (Thermo Fisher Scientific). El anticuerpo anti-CTLA4 marcado se usó a concentraciones de 10 nM, 1 nM y 200 pM para la primera, segunda y tercera clases, respectivamente. Los clones peptídicos individuales, de la tercera clase se identificaron por análisis de secuencia y posteriormente se verificaron por su capacidad de unirse al anticuerpo anti-CTLA4. Se seleccionaron dos secuencias consenso de péptidos para la maduración de afinidad: XXCXXXMYGYNLCPY (SEQ ID NO: 554) y XXXCXHSMYNVCLDP (SEQ ID NO: 555).

Las bibliotecas de maduración de afinidad se construyeron sobre estas secuencias consenso como se describe en la Tabla 7. Las filas 1 y 3 representan la secuencia consenso y las filas 2 y 4 representan las secuencias de nucleótidos que codifican las bibliotecas peptídicas que se insertaron en el sistema de visualización usando un método similar a lo descrito en el número de publicación internacional PCT WO 2010/081173, *ibid*.

Tabla 7: Bibliotecas de maduración

1	X	X	C	X	X	X	M	Y	G	Y	N	L	C	P	Y
2	NNK	NNK	TGC	NNK	NNK	NNK	NTT	TWT	GGG	KWT	AAT	CTG	TGC	CCG	TAT
3	X	X	X	C	X	H	S	M	Y	N	V	C	L	D	P
4	NNK	NNK	NNK	TGC	NNK	NWT	AGT	NTT	TWT	AAT	NTT	TGC	CTT	GAT	CCT

Las bibliotecas de maduración se analizaron de una

manera similar a la descrita para las bibliotecas naïve descritas anteriormente. El análisis consistió en una ronda de MACS y rondas subsiguientes de clasificación de FACS. La MACS se realizó con proteína A DYNABEADS® (Thermo Fisher Scientific) y el anticuerpo anti-CTLA-4 a una concentración de 100 nM. Para MACS, 1011 células se analizaron por unión, y se seleccionaron aproximadamente 10^8 células. El eluato del MACS se expandió, y aproximadamente 10^{11} células se sometieron a rondas seriadas de clasificación FACS con concentraciones decrecientes de anticuerpo anti-CTLA4 marcado con Alexa Fluor® 488. El anticuerpo anti-CTLA4 marcado se usó a concentraciones de 100 nM, 20 nM, 5 nM, 1 nM y 1 nM para la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta clases, respectivamente. Los clones peptídicos individuales de las clases cuarta y quinta se identificaron por análisis de secuencia y posteriormente se verificaron por su capacidad de unirse al anticuerpo anti-CTLA4. Las secuencias de los restos enmascaradores anti-CTLA-4 identificados a través de los métodos descritos anteriormente se proporcionan en las Tablas 4 y 5. Cuatro secuencias consenso se pueden derivar de las secuencias de máscara enumeradas en las Tablas 4 y 5:

Consenso 1. C(L/M/V/T)Y(S/V/I)(F/L/M/A)(Y/F)N(V/I)CLDP (SEQ ID NO: 566)

Consenso 2. CAQMYGYSMC(P/A)(H/R/A)T (SEQ ID NO: 567)

Consenso 3. CX(M/I/Y/L/N/F)(Y/W/F/Q/T)(M/Y)YG(Y/V/F)(N/D)LCP(Y/F) (SEQ ID NO: 568)

Consenso 4. (N/T)(S/T/M/A)CP(N/Y)HP(M/L)C(H/F/Y)D(Y/F/W) (SEQ ID NO: 569)

Ejemplo 2:

Construcción y caracterización de anticuerpos anti-muCTLA-4 activables

Para mostrar una prueba de concepto de que los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se pueden usar para tratar tumores, se construyeron seis anticuerpos anti-CTLA-4 de ratón activables (basados en el clon 9D9) usando técnicas similares a las descritas en los Ejemplos 1 y 3 de la presente. Estos anticuerpos comprenden MY11 o MY03 como el resto enmascarador, y el resto escindible "0003" que tiene la secuencia de aminoácidos TSTSGRSANPRG (SEQ ID NO: 320), "1004" que tiene la secuencia de aminoácidos AVGLLAPP (SEQ ID NO: 323), o "2001" que tiene la secuencia de aminoácidos ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297). Los anticuerpos eran todos isotipo de IgG2a de ratón. Como controles, se usaron anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 de ratón (9D9) ("9D9 mg2a") y un anticuerpo toxina anti-diftéria humana con un isotipo mIgG2a ("mg2a").

En el día 0, ratones BALB/c se inyectaron por vía subcutánea con 1 x 10^6 células tumorales CT26. La

administración de diferentes anticuerpos comenzó el día 7 después de la implantación del tumor. Antes de la administración, se midió el tamaño del tumor y los ratones se distribuyeron aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento, para tener los volumenes tumorales medio comparables (por ejemplo, 39-44 mm^3). Los tumores se midieron con calibradores bidimensionales, y el volumen tumoral se calculó como $L \times (W^2/2)$, L = longitud (la más larga de las 2 mediciones), W = ancho. Los ratones luego se trataron por vía intraperitoneal (i.p.) con el anticuerpo designado (por ejemplo, 25 µg/dosis). El volumen del tumor se midió dos veces por semana. En el día 12 después de la implantación del tumor, se sacrificaron algunos de los ratones de cada grupo, y se recolectaron el tumor y el bazo para el inmunomonitoreo a fin de investigar los efectos de los anticuerpos en las poblaciones de células T. Algunos o todos los ratones restantes de los diferentes grupos se usaron para el posterior análisis farmacocinético (PK) y/o farmacodinámico (PD).

Como se muestra en la FIG. 1A, los ratones que recibieron el anticuerpo IgG2a de ratón no relacionado (es decir, el anticuerpo anti-toxina humana diftérica) no lograron controlar el tumor. Por el contrario, como se muestra en la FIG. 1C, los ratones que recibieron el anticuerpo anti-CTLA-4 activable de ratón (que comprende MY11

como el resto enmascarador y 2001 como el resto escindible) controlaron el tamaño del tumor casi tan bien como aquellos ratones que recibieron el mAb anti-CTLA-4 de ratón (9D9) (FIG. 1B). Estos datos demuestran que la proteasa específica de tumor puede escindir el resto escindible, lo que produce la eliminación del resto enmascarador y la unión del anticuerpo liberado a su proteína blanco.

Para determinar si los anticuerpos de anti-CTLA-4 de ratón activables son o no activos en la periferia, se determinaron la proliferación y la actividad de las células T reguladoras Foxp3+ en el bazo, y se determinó la abundancia de células T reguladoras en muestras tumorales para comparación, como se describe en el Ejemplo 5 a continuación. De acuerdo con los datos de las FIGs. 1B y 1C, todos los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se comportaron de manera similar al mAb anti-CTLA-4 de ratón (9D9) en el tumor (FIG. 2A). En contraste, los anticuerpos activables se parecían al anticuerpo IgG2a de ratón no relacionado en el bazo (FIGs. 2B y 2C). Tales datos sugieren que el prodominio que contiene el resto enmascarador de los anticuerpos anti-CTLA-4 de ratón activables permanece intacto y se une al anticuerpo en el bazo, lo que bloquea la actividad del anticuerpo, mientras que el prodominio se escinde mediante proteasas específicas de tumor para generar anticuerpo anti-CTLA-4 completamente activo en el tumor.

Ejemplo 3:

Construcción de anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables

Se produjeron anticuerpos anti-CTLA4 activables que comprenden un resto enmascarador anti-CTLA4, un resto escindible, y un anticuerpo anti-CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab) de la descripción de acuerdo con métodos similares a los descritos en las Publicaciones PCT No. WO 2009/025846 *ibid.*, WO 2010/081173 *ibid.* y WO 2016/118629, *ibid.* Los anticuerpos anti-CTLA4 activables se expresaron en células EXPI293™ (Thermo Fisher Scientific) y se purificaron mediante cromatografía de proteína A (MabSelect SuRe, GE Healthcare) de acuerdo con los protocolos de los fabricantes. El control de calidad de los anticuerpos activables resultantes indicó que la mayoría comprende al menos 95% de monómero.

Para evaluar la viabilidad de usar los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente en un escenario humano, los anticuerpos se produjeron como formato de cadena pesada (Hc) y cadena liviana humana kappa (hK)(Lc) de IgG1 (hIgG1). Los anticuerpos activables comprenden el anticuerpo o su dominio de unión al antígeno de ipilimumab. El resto escindible se seleccionó del grupo que consiste en un resto escindible denominado en la presente como "2001" y que comprende la secuencia ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297) y sus derivados y un resto escindible denominado en la presente

como "3001" y que comprende la secuencia AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306) y sus derivados. En algunas modalidades, el resto escindible se seleccionó del grupo que consiste en ISSGLLSGRSDNH (SEQ ID NO: 297), también denominado en la presente como "2001"; ISSGLLSGRSDDH (SEQ ID NO: 300), también denominado en la presente como "2006"; ISSGLLSGRSDIH (SEQ ID NO: 301), también denominado en la presente como "2007"; ISSGLLSGRSDQH (SEQ ID NO: 302), también denominado en la presente como "2008"; ISSGLLSGRSDTH (SEQ ID NO: 303), también denominado en la presente como "2009"; ISSGLLSGRSANP (SEQ ID NO: 305), también denominado en la presente como "2012"; ISSGLLSGRSDNP (SEQ ID NO: 304), también denominado en la presente como "2011"; ISSGLLSGRSANPRG (SEQ ID NO: 298), también denominado en la presente como "2003"; AVGLLAPPGGLSGRSDNH (SEQ ID NO: 306), también denominado en la presente como "3001"; AVGLLAPPGGLSGRSDDH (SEQ ID NO: 307), también denominado en la presente como "3006"; AVGLLAPPGGLSGRSDIH (SEQ ID NO: 308), también denominado en la presente como "3007"; AVGLLAPPGGLSGRSDQH (SEQ ID NO: 309), también denominado en la presente como "3008"; AVGLLAPPGGLSGRSDTH (SEQ ID NO: 310), también denominado en la presente como "3009"; AVGLLAPPGGLSGRSANP (SEQ ID NO: 312), también denominado en la presente como "3012"; AVGLLAPPGGLSGRSDNP (SEQ ID NO: 311), también denominado en la presente como "3011"; y AVGLLAPPSGRSANPRG (SEQ ID NO: 299),

también denominado en la presente como "2005". El resto enmascarador se seleccionó del grupo de restos enmascaradores provistos en las Tablas 4 y 5. En algunas modalidades, el resto enmascarador fue CRTQLYGYNLCPY (SEQ ID NO: 39), denominado en la presente como YV39. Algunos de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables también incluyeron secuencias espaciadoras y/o péptidos ligadores.

Ejemplo 4:

Caracterización *in vitro* de los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables

Para evaluar la capacidad de los anticuerpos activables para unirse a CTLA-4 en ausencia de actividad de proteasa, se usó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para medir la afinidad de unión. Brevemente, las placas Nunc MaxiSorp® se recubrieron durante la noche a 40 °C con 100 µL/pocillo de una solución de 1 µg/ml de proteína CTLA-4 humana (Sino Biological) en PBS, pH 7.4. Las placas luego se lavaron tres veces con PBST (PBS, pH 7.4, Tween-20 0.05%) y los pocillos se bloquearon con 200 µL/pocillo, albúmina de suero bovino (BSA) 10 mg/mL en PBST durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron tres veces más con PBST. Los anticuerpos activables luego se diluyeron en forma seriada, como se muestra a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8. Dilución seriada de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables para el análisis de unión

	[Anticuerpo] = nM Columnas 1-3	[anticuerpo activable 1] = nM Columnas 4-6	[anticuerpo activable 2] = nM Columnas 7-9	[anticuerpo activable 3] = nM Columnas 10-12
A	10	1000	1000	1000
B	3.33	333	333	333
C	1.11	111	111	111
D	0.37	37	37	37
E	0.123	12.3	12.3	12.3
F	0.041	4.1	4.1	4.1
G	0.0137	1.34	1.34	1.34
H	.0046	0.45	0.45	Blanco

En el ejemplo actual, la concentración más alta utilizada para el anticuerpo original y los anticuerpos activables fue de 10 nM y 100 nM, respectivamente. Sin embargo, las concentraciones se pueden aumentar o disminuir para dar curvas de unión de saturación completa para anticuerpos activables con enmascaramiento más fuerte o más débil.

Los anticuerpos diluidos se añadieron a las placas y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron tres veces con PBST. Luego, se añadieron 100 µL de IgG antihumana de cabra (Fab específico, Sigma cat# A0293; diluido a 1: 4.000 en BSA 10 mg/mL en PBST) a cada pocillo, y la placa se incubó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. A continuación, las placas se desarrollaron con tetrametilbenzidina (TMB) y HCl 1N. Luego se midió la absorbancia a 450 nm y se informó como densidad óptica (DO 450 nm).

Como se muestra en las FIGs. 3A a 3E, todos los anticuerpos anti-CTLA-4 activables típicamente tenían una unión reducida a CTLA-4 en comparación con ipilimumab ("YV1"). Ver también FIGs. 4A a 4D, FIGs. 5A a 5F y FIGs. 6A a 6B. Tales datos demuestran que los restos enmascaradores ocultan eficazmente el dominio de unión a antígeno en los anticuerpos anti-CTLA-4 activables

Para evaluar adicionalmente la capacidad de unión, los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables se diluyeron en forma seriada (por ejemplo, 60 µg/ml a 0.0003 µg/ml) y se añadieron a 58 células α-β-CTLA-4/CD3ζ, que expresan de forma estable CTLA-4 humana. Después de 30 minutos de incubación a 4°C, se añadió un anticuerpo secundario antihumano marcado con aloficocianina (APC) y se evaluó la unión de los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables al CTLA-4 humano utilizando un citómetro de flujo Canto. La intensidad de fluorescencia media geométrica (GMFI) se determinó utilizando el software de análisis FlowJo®. Ipilimumab se usó como control. Como se muestra en las FIGs. 7A y 7B, los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables no se unieron a CTLA-4 humano tan eficazmente como ipilimumab. Estos datos demuestran además que, en ausencia de proteasas específicas, el resto enmascarador de los anticuerpos activables inhibe la unión de tales anticuerpos activables al CTLA-4 humano.

Para confirmar que la unión reducida observada con

los anticuerpos anti-CTLA-4 activables se debió al resto enmascarador, los estudios se realizaron en formas mono-cortadas, MMP completamente cortadas y uPA completamente cortadas del anticuerpo activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible. La forma mono-cortada del anticuerpo se produjo mediante la expresión de un constructo que produce una cadena liviana intacta (que incluye el resto enmascarador) y una segunda cadena liviana truncada en la misma posición que si hubiera sido escindida por MMP14. Las formas totalmente cortadas de MMP o uPA se expresaron a partir de constructos con ambas cadenas livianas truncadas como si hubieran sido escindidas por MMP o µPA, respectivamente. Como se muestra en las FIGS. 7C y 7D, el anticuerpo activable mono-cortado tenía unión intermedia (EC_{50} = 2.8 nM) en comparación con el anticuerpo activable no cortado (EC_{50} = 22 nM) e ipilimumab (EC_{50} = 0.54 nM). Por el contrario, los anticuerpos activables totalmente cortados de MMP o uPA se comportaron de manera similar a ipilimumab (MMP cortado: EC_{50} = 0.65 nM; µPA cortado: EC_{50} = 0.76). Tales datos confirman que la unión reducida observada con el anticuerpo anti-CTLA-4 activable se debe al resto enmascarador.

A continuación, para determinar si la unión a CTLA-4 reducida observada se correlacionaba con actividad reducida, la actividad de un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable

que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011") se caracterizó en un ensayo funcional *in vitro* usando enterotoxina B estafilocócica (SEB). SEB es un superantígeno que activa fuertemente las células T y estimula la secreción de citoquinas. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) frescas enteras de donantes humanos sanos usando un método de separación de Ficoll-Paque estándar. Se realizó la dilución seriada de los anticuerpos (por ejemplo, 40 µg/ml a 0.01 µg/ml) y se sembraron por triplicado en una placa de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos. Los anticuerpos utilizados incluyeron (i) Ipi YV39 2011, (ii) ipilimumab y (iii) un control de isotipo no relacionado. A continuación, las PBMC aisladas se resuspendieron en medio de ensayo de células T (medio RPMI + suero bovino fetal inactivado por calor 10% (HI-FBS) + amortiguador HEPES 1%+ aminoácido no esencial MEM 1% + Na-piruvato 1%) y se agregó a la placa a 1x105 células/pocillo. Las células se estimularon con una concentración subóptima (por ejemplo, 85 ng/ml, determinada por la titulación de SEB y observación de la estimulación sobre la proliferación de células T) de SEB. Las células se incubaron a 37°C durante 3 días. Luego, la concentración de IL-2 en los sobrenadantes se midió mediante fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea (HTRF). Los datos HTRF se analizaron usando Softmax Pro y se graficaron

usando GraphPad Prism.

Como se muestra en la FIG. 8, el ipilimumab mejoró la producción de IL-2 mediada por SEB por las PBMC de una manera dependiente de la dosis. Por el contrario, el anticuerpo activable Ipi YV39 2011 tenía una actividad similar a la del control de isotipo, lo que sugiere que el resto enmascarador (YV39) es efectivo para bloquear la actividad funcional de ipilimumab. Estos datos están de acuerdo con los datos de unión descritos anteriormente y demuestran que, en ausencia de proteasas específicas, los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables exhiben la actividad reducida.

Ejemplo 5:

Caracterización *in vivo* de los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables

Con el fin de caracterizar los anticuerpos descritos en la presente *in vivo*, se prepararon cuatro anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables humanos (basados en ipilimumab) usando IgG2a de ratón. Los anticuerpos comprenden YV04, YV23, YV24 o YV39 como resto enmascarador y 2001 como resto escindible (“Ipi YV04 2001”, “Ipi YV23 2001”, “Ipi YV24 2001” e “Ipi YV39 2001”, respectivamente). Como controles, se usaron ipilimumab ("Ipi mg2a") y una toxina anti-diftérica humana no relacionada ("control mg2a"). La actividad de estos anticuerpos anti-CTLA-4 activables se evaluó usando el modelo

de tumor MC38 como se describe a continuación.

En resumen, en el día 0, se inyectaron por vía subcutánea ratones C57BL/6 knock-in CTLA-4 humano con 2 x 106 de células de adenocarcinoma de colon MC38 en su cuadrante abdominal inferior izquierdo. Los tumores se midieron con calibres bidimensionales, y el volumen tumoral se calculó como L×(W2/2), L = longitud (la más larga de las 2 mediciones), W = ancho. A continuación, los ratones se dividieron en forma aleatoria en diferentes grupos, de modo de tener un volumen tumoral medio similar (por ejemplo, 37 mm3). La administración de los anticuerpos comenzó en el día 7 después de la implantación del tumor con los ratones que recibieron una dosis única (por ejemplo, 200 µg/ratón) del anticuerpo relevante mediante inyección intraperitoneal (i.p.). En el día 12 después de la implantación del tumor, se sacrificaron varios de los ratones de cada grupo, y se recolectaron el tumor y el bazo para el inmunomonitoreo para investigar el efecto de los anticuerpos en las poblaciones de células T. Algunos o todos los ratones restantes de los diferentes grupos se usaron para el posterior análisis farmacocinético (PK) y/o farmacodinámico (PD).

Inmunomonitoreo de las poblaciones de células T

El tumor y el bazo recolectados se procesaron en un gentleMACS Octo Dissociator™ (Miltenyi, San Diego, CA). Las suspensiones de células individuales se tiñeron con los

siguientes marcadores de células T: CD4, CD8, CD19, ICOS, CD45, FoxP3, CTLA-4, CD3, Ki-67, PD-1, Granzyme B, y LIVE/DEAD®.

Análisis PK/PD

Los ratones se examinaron diariamente por cambios de postura, de aseo y respiratorios, así como por letargo. Los tumores y los pesos corporales del grupo se registraron dos veces por semana hasta la muerte, eutanasia o final del período de estudio. La respuesta a los tratamientos se midió como una función de la inhibición del crecimiento tumoral (TGI), que se calculó de la siguiente manera: % TGI = {1-[(Tt-To)/(Ct-Co)]}×100, Tt = volumen tumoral del grupo de tratamiento en un día determinado, To = volumen tumoral inicial, Ct = volumen tumoral del grupo control en un día determinado, Co = volumen tumoral inicial del grupo control. Se practicó la eutanasia a animales si el tumor alcanzaba un volumen mayor de aproximadamente 2500 mm3 o aparecía ulcerado.

Análisis estadístico

Se utilizó Microsoft Excel para calcular la media, la desviación estándar (SD) y los valores promedios del volumen tumoral y el peso corporal. Los valores medios y promedios se calcularon cuando el 100% y al menos el 60% de los animales de estudio permanecieron en cada grupo de tratamiento, respectivamente. El software GraphPad Prism® v.4 se utilizó para graficar los datos.

Como se esperaba, los ratones que recibieron el anticuerpo control no relacionado no lograron controlar el crecimiento del tumor (FIG. 9A), mientras que todos los ratones que recibieron ipilimumab controlaron efectivamente el crecimiento del tumor (FIG. 9B). Los ratones que recibieron los diferentes anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables controlaron el crecimiento del tumor en forma comparable con ipilimumab (FIGs. 9C a 9F). De los anticuerpos activables, Ipi YV39 2001 se asemejó más estrechamente a la eficacia de ipilimumab en el control del crecimiento tumoral (FIG. 9F).

De acuerdo con la frecuencia de las células T reguladoras en el tumor y bazo de lo ratones tratados, como se observó anteriormente con los anticuerpos anti-CTLA-4 de ratón activables (ver Ejemplo 2), los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables (isotipo IgG2a de ratón) se comportaron de manera similar a ipilimumab en tumores (FIGs. 12A y 12B), pero en el bazo, los anticuerpos activables fueron más comparable al anticuerpo de control no relacionado (FIGs. 12C a 12F).

Los datos mostrados aquí colectivamente demuestran que los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables descritos en la presente pueden controlar efectivamente tumores como el ipilimumab tradicional mientras que presentan menos riesgo de efectos secundarios indeseables.

Ejemplo 6:

Caracterización *in vivo* de anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables que comprenden restos escindibles modificados

Para abordar un posible sitio de desamidación en ciertas secuencias de restos escindibles (ver Ejemplo 10), se prepararon anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables usando una IgG1 humana y diversas secuencias de CM. Los anticuerpos activables comprenden YV39 como resto enmascarador y una de varias variantes del resto escindible 2001: WT (2001), ANP (2012), DNP (2011) o Q (2008) ("Ipi YV39 2001", "Ipi YV39 2012", "Ipi YV39 2011", e "Ipi YV39 2008", respectivamente). Ipilimumab y la toxina anti-difteria humana no relacionada se usaron de nuevo como controles.

Para medir la actividad de los anticuerpos anti-CTLA-4 activables, se usó el modelo de tumor MC38 como se describió anteriormente en el Ejemplo 5. Para el estudio de titulación de dosis (FIG 11A a 11F), los ratones se trataron con ipilimumab o el anticuerpo activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2011 como el resto escindible ("Ipi YV39 2011") a dosis de 200 µg/dosis, 60 µg/dosis y 20 µg/dosis.

Como se muestra en las FIGS. 10A y 10B, los ratones tratados con el anticuerpo control no controlaron el tumor, mientras que 6 de cada 10 ratones tratados con ipilimumab estaban libres de tumor al final del experimento. Los ratones

tratados con los diferentes anticuerpos activables pudieron controlar el tumor como se observó con el ipilimumab tradicional (FIG. 10C a 10F). Ver también las FIGS. 11B - 11G.

De acuerdo con la frecuencia de las células T reguladoras en el tumor y bazo de los ratones tratados, como se observó con anterioridad, se requirió proteasa específica de tumor para escindir las variantes del resto escindible 2001. En los tumores, estos anticuerpos activables se comportaron como ipilimumab en la reducción de la frecuencia de células T reguladoras Foxp3 + (FIGs. 13A, 13B, 14A y 14B). Ver también FIG. 15. En el bazo, los anticuerpos reflejaron más estrechamente el anticuerpo de control no relacionado (FIGs. 13C a 13E, 14D a 14G, y 16A a 16B), lo que demuestra que el resto enmascarador permanece acoplado al anticuerpo activable en ausencia de las proteasas específicas asociadas al tumor.

Ejemplo 7:

Caracterización *in vivo* de una versión no fucosilada de los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables

Como se describió anteriormente, la ausencia de restos de fucosa central puede potenciar fuertemente la ADCC a través de la unión mejorada de IgG a FcγRIIIA de activación sin alterar la unión al antígeno o CDC. Natsume *et al.* (2009) *Drug Des. Devel. Ther.* 3:7. Se prepararon formas no fucosiladas de ipilimumab ("Ipi NF") e ipi YV39 2011 ("Ipi

YV39 2011 NF"). Se determinó la unión de Ipi e Ipi NF para diversos receptores Fc de ratón, ser humano y mono cynomolgus. Los resultados se proporcionan en la FIG. 19. Como se esperaba, Ipi NF mostró una afinidad drásticamente mejorada (es decir, K_d inferior) para activar los receptores CD16a humano (FcγRIIIa), CD16 de cyno (FcγRIII) y FcγRIV de ratón.

Se analizaron Ipi YV39 2011 NF e Ipi-NF a varias dosis en el modelo tumoral MC38 descrito en el Ejemplo 5. Se usaron ipilimumab y una hIgG1 no relacionada como controles. Los resultados se proporcionan en las Figs. 17A - D. Ipi NF fue algo más efectivo para limitar o prevenir el crecimiento tumoral que ipilimumab (comparar las FIGS. 17B y 17C), e Ipi YV39 2011 NF fue equivalente a Ipi NF (comparar las FIGS. 17C y 17D). Además, las células T reguladoras FoxP3+ también se redujeron de manera similar en los tumores de ratones tratados con anticuerpo Ipi NF e Ipi YV39 2011 (ver FIG. 18). En ambos experimentos, se muestra que el Ipi YV39 2011 NF está completamente activado en el tumor.

Estos resultados confirman que los métodos de la presente invención son igualmente aplicables a las formas no fucosiladas de ipilimumab, incluidos los anticuerpos CTLA-4 activables no fucosilados tales como YV39 2011 NF.

Ejemplo 8:

Caracterización *in vivo* de anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables en monos Cynomolgus

Para evaluar los anticuerpos anti-CTLA-4 en un primate, a los monos cynomolgous se les administró anticuerpo activable que comprende YV39 como el resto enmascarador y 2001 como el resto escindible. El vehículo y el ipilimumab se usaron como controles. Cada mono recibió 10 mg de anticuerpo o anticuerpo anti-CTLA-4 activable, y se recogió sangre los días 0, 4, 8, 15, 22, 36 y 43 después de la administración del anticuerpo. Como se muestra en la FIG. 20, en los monos que recibieron ipilimumab, hubo un pico en la proliferación de las células T CD4+ medido por la tinción de Ki67 alrededor de los días 8-15 después de la administración del anticuerpo. Por el contrario, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable se comportó de manera similar al control del vehículo y no indujo la proliferación de células T CD4+ en los monos. Estos datos demuestran que incluso en primates, el anticuerpo anti-CTLA-4 activable muestra poca o ninguna activación, lo que indica la ausencia de proteasas específicas.

Colectivamente, los datos presentados en las FIGs. 1-20 demuestran que los anticuerpos anti-CTLA-4 activables descritos en la presente ofrecen una mejora con respecto al ipilimumab. Los anticuerpos activables controlan el crecimiento del tumor tan efectivamente como el ipilimumab mientras que reducen el riesgo de eventos adversos graves que a menudo se observan con el tratamiento con ipilimumab.

Ejemplo 9:

Valores de K_{app} y ME para los anticuerpos CTLA-4 activables

La Tabla 9 proporciona los valores de K_{app} y eficacia de enmascaramiento (ME) para anticuerpos activables, descritos en la presente, que comprenden una variedad de restos enmascaradores y restos escindibles en un formato de IgG1 humana. Los valores proporcionados en esta Tabla se calcularon a partir de los datos representados en las Figuras. K_{app} representa la afinidad de unión del anticuerpo activable en las condiciones de la medición, en este ejemplo unión mediante ELISA; debe apreciarse, sin embargo, que la afinidad de unión también se puede medirse mediante la unión a CTLA-4 expresada en células primarias o transfectadas o mediante otros métodos físicos tales como, pero sin limitación, resonancia por plasmón superficial o diálisis en equilibrio. La eficacia de enmascaramiento (ME) se calcula dividiendo la K_{app} del anticuerpo activable por la KD de ipilimumab, medidas en las mismas condiciones.

Tabla 9: Valores de K_{app} y ME

	CM 2001		CM 3001		CM 2008		CM 2011		CM 2012		NSUB	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV04-YV1	17.8	57										
YV06-YV1	0.6	2										
YV09-YV1	33.6	112	44.4	126								
YV23-YV1	11.4	38	13.8	39								
YV24-YV1			9.0	29								
YV27-YV1	0.7	2.3	0.8	2.3								
YV29-YV1	0.7	2.3	0.8	2.3								
YV32-YV1	0.9	3.0	1.2	3.4								
YV33-YV1	1.3	4.3	1.9	5								
YV35-YV1	3.7	12.3	5.3	15								
YV39-YV1	16.9	56	14.3	41	31.4	135	13.2	57	14.9	64	31.8	137
YV41-YV1	14.4	48	22.6	65								

YV51-YV1	4.4	15	4.9	14								
YV52-YV1	0.8	2.7	0.9	2.6								
YV53-YV1	4.1	14	5.3	15								
YV54-YV1	0.6	2	1.0	2.8								
YV55-YV1	4.8	16	6.0	18								
YV56-YV1	0.4	1.3	0.4	1								
YV57-YV1	0.4	1.3	1.6	4.6								
YV58-YV1	0.3	1	0.4	1								

La Tabla 10 proporciona los valores de K_{app} y ME para los anticuerpos activables descritos en la presente, que comprende una variedad de restos enmascaradores y restos escindibles en un formato de Ig2a de ratón YV1. Los valores provistos se calcularon a partir de los datos representados en las Figuras.

Tabla 10: Valores de K_{app} y ME

	CM 2001		CM 2006		CM 2007		CM 2008		CM 2009	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV04-YV1	5.7	16.2	26.4	75	19.3	55	19.1	54	16.4	47
YV23-YV1			12.5	36	7.8	22	2.7	8	9.4	27
YV39-YV1	18.0	51	23.9	68			17.6	50	18.0	51

La Tabla 11 proporciona los valores de K_{app} y ME para los anticuerpos activables que comprenden restos enmascaradores que tienen valores de ME más altos y el resto escindible 2012 en un formato de Ig2a de ratón aYV1. Los valores provistos se calcularon a partir de los datos representados en las Figuras.

Tabla 11: Valores de Kapp y ME

	CM 2001		CM 2011		CM 2012		NSUB	
	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME	K_{app} nM	ME
YV39-YV1	18.0	51	18.0	51	12.9	144	29.8	85
YV61-YV1					17.9	200		
YV62-YV1					15.5	173		
YV63-YV1					104	1170		
YV64-YV1					56.5	631		
YV65-YV1					12.3	156		
YV66-YV1					18.9	242		
YV01-YV1					38.6	493		
YV02-YV1					14.8	189		

Ejemplo 10:

Evaluación de desamidación, isomerización y estabilización para los anticuerpos CTLA-4 activables

Como se sugiere en el Ejemplo 6, para dirigirse a un posible sitio de desamidación en ciertas secuencias del resto escindible (CM) en ciertos anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables, tales anticuerpos activables se prepararon usando varias secuencias de CM (es decir, 2001, 2011, 2012 y 2008). En los restos escindibles 2011, 2012 y 2008, la secuencia de DNH encontrada en el resto escindible de 2001 se reemplazó con DNP, ANP y DQH, respectivamente.

Estos anticuerpos CTLA-4 activables se produjeron por transfección transitoria de los constructos relevantes en células HEK 293, y se sometieron a mapeo peptídico por cromatografía líquida - espectroscopía de masas (LC-MS) para detectar posibles productos de degradación. El resto escindible 2001 (DNH), que se seleccionó inicialmente para uso en los anticuerpos anti-CTLA-4 activables de la presente invención, mostró desamidación del residuo de asparagina (N) (6.4%) después de 7 días en PBS a 4°C. Los estudios de estabilidad forzada mostraron un aumento de desamidación de 18.5% a 32.8% cuando se almacenaron a 25°C durante 4 semanas, y al 36.5% y 66.6% cuando se almacenaron a 40°C durante una semana y cuatro semanas, respectivamente.

Se seleccionaron los restos escindibles 2008, 2011

y 2012 para tratar de superar el problema de desamidación con 2001 en estos anticuerpos CTLA-4 activables. Todos estos tenían un 0.1% o menos de desamidación cuando se almacenaron a 40°C durante una semana en PBS, en comparación con el 6.4% de desamidación de 2001. Sin embargo, el análisis de estabilidad adicional (también por LC-MS) mostró que si bien estos anticuerpos CTLA-4 activables que comprenden el resto escindible de 2008 (DQH) exhibieron una desamidación mínima, mostró isomerización de aspartato significativa en el residuo de aspartato en diversas condiciones (ver Tabla 12). Por el contrario, 2011 (DNP) exhibió una isomerización de aspartato mínima. La isomerización de aspartato no fue relevante para 2012 (ANP), en que el residuo de aspartato se reemplaza con alanina.

Tabla 12: Valores de isomerización

Temperatura	Tiempo	Resto escindible – Valores de isomerización		
		2011 (DNP)	2012 (ANP)	2008 (DQH)
-80°C	0 días (T_0)	0.1%	N/A	1.8%
4°C	0 días (T_0)	0.1%	N/A	2.4%
25°C	3 meses	0.2%	N/A	8.2%
40°C	3 meses	0.2%	N/A	34.5%

Sin embargo, los estudios de estabilidad *in vitro* en suero de ratón, rata y mono cynomolgus mostraron un corte sustancial entre los residuos de asparagina y prolina para 2012 (ANP) (ver Tabla 13) en estos anticuerpos CTLA-4 activables. 2011 (DNP) permaneció como el resto escindible con niveles aceptablemente bajos de desamidación, isomerización de aspartato y corte de cadena liviana.

Tabla 13: Grado de corte observado entre los

residuos de asparagina y prolina

Suero	Resto escindible – Corte entre los residuos de Asparagina y Prolina	
	2011 (DNP)	2012 (ANP)
Ratón	-	++
Cyno	+/-	+++

Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente, sitios de Internet y números de acceso/secuencias de bases de datos (que incluyen secuencias de polinucleótidos y polipéptidos) citados en la presente se incorporan por referencia en su totalidad para todos los propósitos en la misma medida que si cada publicación, patente, solicitud de patente, sitio de internet o número de acceso/secuencia de la base de datos individual se indicara específica e individualmente para ser así incorporados por referencia.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable caracterizado porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende CDRH1: SYTMH (SEQ ID NO: 557); CDRH2: FISYDGNNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 558); y CDRH3: TGWLGPFDY (SEQ ID NO: 559); y

(ii) una cadena liviana que comprende:

(a) un dominio variable de la cadena liviana (VL) que comprende CDRL1: RASQSVGSSYLA (SEQ ID NO: 560); CDRL2: GAFSRAT (SEQ ID NO: 561); y CDRL3: QQYGSSPWT (SEQ ID NO: 562);

(b) un resto escindible (CM); y

(c) un resto enmascarador (MM),

donde la cadena liviana tiene la disposición estructural del extremo N-terminal al extremo C-terminal como sigue: MM-CM-VL.

2. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el MM se selecciona del grupo que consiste en YV01, YV02, YV03, YV04, YV09, YV23, YV24, YV35, YV39, YV51, YV61, YV62, YV63, YV64, YV65, y YV66.

3. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el CM es un sustrato para una proteasa seleccionada del grupo que consiste en MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP11, MMP13, MMP14, MMP17, legumaina, matriptasa, y uPA.

4. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el CM se selecciona del grupo que consiste en 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012, 3001, 3006, 3007, 3008, 3009, 3011, y 3012.

5. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el MM es YV04, YV23, YV24, YV39, YV61, YV62, YV63, o YV64.

6. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el MM es YV39.

7. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el CM es 2001, 2011, o 2012.

8. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el CM es 2011.

9. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y

(ii) una cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 563, 564, y 565.

10. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque comprende:

(i) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y

(ii) una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 564.

11. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque:

(i) la cadena pesada también comprende la secuencia del dominio constante de IgG1 humana de la SEQ ID NO: 350; y

(ii) la cadena liviana además comprende la secuencia del dominio constante de cadena liviana kappa humana de la SEQ ID NO: 346.

12. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque además comprende un segundo péptido ligador (LP2) como se describe en la presente, y donde el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-

terminal, MM-LP1-CM-LP2-VL o MM-LP2-CM-LP1-VL.

13. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el LP1 y el LP2 no son idénticos entre sí.

14. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque además comprende un espaciador, y que tiene la disposición estructural, desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal, espaciador-MM-CM-VL.

15. El anticuerpo anti-CTLA humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque además comprende un agente tóxico.

16. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el agente tóxico se conjuga con el anticuerpo activable por medio de un ligador escindible.

17. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque además comprende un resto detectable.

18. El anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el resto detectable es un agente de diagnóstico.

19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18

y un portador.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende un agente terapéutico adicional.

21. Una molécula de ácido nucleico caracterizada porque codifica la cadena pesada y/o la cadena liviana del anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

22. Un vector caracterizado porque comprende la molécula de ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 21.

23. Un método para producir un anticuerpo anti-CTLA-4 humano activable, caracterizado porque comprende:

(i) cultivar una célula que comprenda el vector de conformidad con la reivindicación 22 en condiciones que produzcan la expresión del anticuerpo activable; y

(ii) recuperar el anticuerpo activable.

24. Un método de reducción de la actividad de CTLA-4 en un sujeto que lo necesite, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19 o 20 al sujeto.

25. Un método para tratar, aliviar un síntoma o retrasar la progresión de un cáncer en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar una cantidad

terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19 o 20 al sujeto.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el cáncer es un cáncer de vejiga, un cáncer de hueso, cáncer de mama, un carcinoide, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de colon, un cáncer de endometrio, un glioma, un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de hígado, un cáncer de pulmón, un linfoma, un melanoma, un cáncer de ovario, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer renal, un sarcoma, un cáncer de piel, un cáncer de estómago, un cáncer de testículos, un cáncer de tiroides, un cáncer urogenital o un cáncer urotelial.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el cáncer es melanoma.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables que comprenden una cadena pesada que comprende un dominio VH y una cadena liviana que comprende un resto enmascarador (MM), un resto escindible (CM), y un dominio VL. Tales anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables tienen actividad de unión a CTLA-4 en el microambiente tumoral, caracterizado porque el resto enmascarador se elimina por escisión proteolítica del resto escindible por proteasas específicas del tumor, pero exhiben una unión muy reducida a CTLA-4 fuera del tumor. De esta manera, los anticuerpos anti-CTLA-4 humano activables de la presente invención retienen actividad antitumoral mientras que reducen los efectos secundarios asociados con actividad anti-CTLA-4 fuera del tumor.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> ANTICUERPOS ANTI ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA-4) ACTIVABLES Y SUS USOS<130> 3338.059PC02/ELE/PAC/DKC

<160> 570

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV1

<400> 1

Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 2
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV2

<400> 2

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 3
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV3

<400> 3

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV4

<400> 4

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV5

<400> 5

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV6

<400> 6

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV7

<400> 7

Cys Pro Asn His Pro Met Cys
1 5

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV8

<400> 8

Gly Thr Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV9

<400> 9

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln
1 5 10 15

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

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV10

<400> 10

Ser Ala Cys Ala Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV11

<400> 11

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV12

<400> 12

Cys Arg Thr Gln Ile Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys
1 5 10

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV13

<400> 13

Leu His Cys Arg Thr Gln Ile Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV14

<400> 14

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln
1 5 10

<210> 15
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV15

<400> 15

Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln
1 5 10

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV16

<400> 16

Cys Ala Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV17

<400> 17

Gln Glu Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV18

<400> 18

Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV19

<400> 19

Gly Gln Cys Gln Phe Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV20

<400> 20

Leu Ser Thr Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 21
<211> 12
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV21

<400> 21

Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV22

<400> 22

Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys
1 5

<210> 23
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV23

<400> 23

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV24

<400> 24

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador - YV25

<400> 25

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV26

<400> 26

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys
1 5

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV27

<400> 27

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1 5 10

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV28

<400> 28

Cys Ala Gln Leu Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10

<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV29

<400> 29

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Ala His Thr
1 5 10

<210> 30
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV30

<400> 30

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Ala Thr
1 5 10

<210> 31
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV31

<400> 31

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV32

<400> 32

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln
1 5 10

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV33

<400> 33

Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp Gln
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV34

<400> 34

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Ala Trp Gln
1 5 10

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV35

<400> 35

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln
1 5 10

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV36

<400> 36

Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Ala
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV37

<400> 37

Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys
1 5 10

<210> 38
<211> 13
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV38

<400> 38

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys
1 5 10

<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV39

<400> 39

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV40

<400> 40

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV41

<400> 41

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador - YV42

<400> 42

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln
1 5 10 15

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV43

<400> 43

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Phe Gln
1 5 10

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV44

<400> 44

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Tyr Gln
1 5 10

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV45

<400> 45

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys Pro Tyr
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV46

<400> 46

Cys Pro Asn His Pro Leu Cys Pro Ala
1 5

<210> 47
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV47

<400> 47

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Pro
1 5 10

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV48

<400> 48

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Ala
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV49

<400> 49

Cys Leu Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Pro
1 5 10

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV50

<400> 50

Cys Leu Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Tyr Ala
1 5 10

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV51

<400> 51

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile Cys His Asp Trp Gln
1 5 10 15

<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV52

<400> 52

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln
1 5 10 15

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV53

<400> 53

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln
1 5 10 15

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV54

<400> 54

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 55
<211> 12
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV55

<400> 55

Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 56
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV56

<400> 56

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala Asp Pro
1 5 10

<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV57

<400> 57

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV58

<400> 58

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador - YV60

<400> 59

Lys Asn Thr Cys Thr Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 60
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV61

<400> 60

Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV62

<400> 61

Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV63

<400> 62

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV64

<400> 63

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV65

<400> 64

Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - YV66

<400> 65

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 66
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 66

Thr Ala Lys Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 67
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 67

Asp Phe Ser Cys Leu Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 68

Asp Val Ser Cys Met Tyr Met Met Tyr Asn Phe Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 69

Cys Pro Asn His Pro Met Cys
1 5

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 70

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Tyr
1 5 10

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 71

Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 72

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Tyr
1 5 10

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 73

Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 74

Gly Phe Pro Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 75
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 75

Gly Leu Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Gly Tyr Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 76

Ile Pro Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 77
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 77

Gln Val Cys His Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 78
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 78

Arg Met Tyr Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 79

Ala Leu Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 80

Asp Phe Ser Cys Met Tyr Val Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 81
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 81

Asp Phe Ser Cys Val Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 82

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 83

Asp Met Asn Thr Cys Pro Arg His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 84
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 84

Asp Ser Arg Cys Met Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 85

Glu His Leu Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 86

Glu Leu Ser Cys Val Tyr Ser Met Phe Gly Phe Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 87
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 87

Phe Thr Asn Asn Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 88

Gly Phe Ser Cys Thr Tyr Ile Met Tyr Asp Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 89
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 89

Gly Ser Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 90
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 90

His Phe Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 91
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 91

Leu His Cys Gly Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 92

Leu Pro Cys Gln Met Trp Met Phe Gly His Asn Leu Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 93
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 93

Leu Pro Cys Thr Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 94
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 94

Leu Thr Cys His His Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 95

Asn Phe Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 96
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 96

Asn Asn His Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 97
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 97

Asn Arg Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 98

Asn Ser Cys Thr Met Phe Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 99

Asn Thr Cys Glu Leu Tyr Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 100

Gln His Cys Asp Met Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 101

Gln His Cys Pro Met Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 102

Gln Val Cys His Ile Gln Met Tyr Gly Phe Asp Leu Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 103

Arg Ala Cys Asp Tyr Trp Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 104

Arg Gln Cys His Met Gln Met Phe Gly Tyr Asp Leu Cys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 105

Ser Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 106
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 106

Ser Asn Gly Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 107
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 107

Ser Thr Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His
1 5 10

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 108

Ser Tyr Lys Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 109
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 109

Val Leu Tyr Cys Thr Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 110

Val Asn Cys Gly Met Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 111

Tyr Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 112
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 112

Tyr Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 113
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 113

Ala Ala Cys Asp Leu Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 114

Ala Phe Cys Thr Leu Ala Pro Tyr Asn Gln Ala Cys Ile Ala Asn
1 5 10 15

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 115

Ala Gly Ser Cys Leu Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 116
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 116

Ala Leu Cys Glu Asn Thr Met Tyr Gly Tyr His Leu Cys Pro Trp
1 5 10 15

<210> 117
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 117

Ala Leu Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Gly Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 118
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 118

Ala Pro Val Cys Asp Val Leu Met Phe Gly Phe Cys Met Gln Pro
1 5 10 15

<210> 119
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 119

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

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

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 120

Ala Ser Thr Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 121
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 121

Ala Val Cys Glu Phe Trp Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 122
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 122

Asp Ala Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 123
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 123

Asp Phe Ser Cys Ile Tyr Ile Met Phe Asp Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 124
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 124

Asp Phe Ser Cys Met Tyr Val Met Tyr Gly Phe Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 125
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 125

Asp Phe Thr Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 126
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 126

Asp Phe Thr Cys Thr Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 127

Asp His Tyr Cys Thr Tyr Ile Met Tyr Ser Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 128

Asp Ile Cys Thr Asn Phe Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 129

Asp Ile Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 130
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 130

Asp Lys Asn Thr Cys Pro Leu His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 131

Asp Met Asn Met Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp His
1 5 10 15

<210> 132
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 132

Asp Met Asn Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 133
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 133

Asp Met Asn Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 134
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 134

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 135
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 135

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Phe Gln
1 5 10 15

<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 136

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 137
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 137

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 138

Asp Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 139
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 139

Asp Met Ser Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Met
1 5 10 15

<210> 140
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 140

Asp Arg Asn Met Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 141

Asp Ser Cys Ala Phe Met Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 142

Asp Ser Cys Arg Ser Val Phe Asp Met Val Trp Asn Cys Trp Asn
1 5 10 15

<210> 143
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 143

Asp Thr Pro Asn Cys Pro His His Pro Met Cys His Asn His Met
1 5 10 15

<210> 144
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 144

Asp Val Ser Cys Leu Tyr Val Met Tyr Ser Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 145

Asp Trp Cys Ala Ser Met Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 146
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 146

Glu Phe Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 147
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 147

Glu His Cys Asp Val Trp Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 148
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 148

Glu Pro Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 149

Glu Gln Cys Thr Met Trp Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 150
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 150

Glu Ser Ala Cys Ser Leu Arg Met Tyr Glu Val Cys Leu Gln Pro
1 5 10 15

<210> 151
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 151

Glu Ser Cys Ala Ser Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Arg Thr
1 5 10 15

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 152

Glu Ser Cys Ser Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 153
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 153

Phe Ser Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 154
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 154

Phe Trp Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 155
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 155

Phe Tyr Gln Asn Cys Tyr Pro Pro Thr Trp Cys Ser Met Phe Ser
1 5 10 15

<210> 156
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 156

Gly Glu Cys Ser Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 157
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 157

Gly Gly Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 158
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 158

Gly Gly Ser Cys Val Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 159
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 159

Gly His Cys Leu Met His Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 160

Gly His Cys Arg Met Ser Met Tyr Glu Met Thr Leu Cys Pro Arg
1 5 10 15

<210> 161
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 161

Gly Ile Ser Cys Val His Ile Met Phe Asn Phe Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 162

Gly Leu Cys Val Met Tyr Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 163
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 163

Gly Ser Cys Asp Tyr Trp Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 164
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 164

Gly Ser Tyr Cys Met Tyr Val Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 165
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 165

Gly Thr Lys Cys Ile Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 166

Gly Thr Ser Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 167

Gly Thr Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 168

Gly Val Cys His Phe Phe Met Tyr Gly Val Ser Met Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 169

Gly Val Pro Cys Trp Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 170

Gly Val Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 171
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 171

His Ala Lys Cys Val Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 172
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 172

His Asp Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Phe Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 173
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 173

His Gly Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 174
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 174

His Lys Gly Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 175
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 175

His Lys Gly Cys Leu Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 176
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 176

His Leu Ser Cys Met Tyr Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 177
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 177

His Ser Ser Cys Ile Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 178

His Thr Asn Met Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Tyr Asp Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 179

His Thr Pro Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 180
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 180

Ile Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 181
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 181

Ile Val Pro Cys Thr Tyr Met Met Phe Gly Val Cys Leu Gln Pro
1 5 10 15

<210> 182
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 182

Lys Lys Cys Asp Tyr Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 183

Lys Asn Thr Cys Val Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 184

Lys Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Pro
1 5 10 15

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 185

Lys Pro Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 186
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 186

Lys Arg Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 187

Lys Thr Ser Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 188
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 188

Lys Thr Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 189
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 189

Leu Asp Cys Gln Met Tyr Trp Trp Phe Gly Ala Cys Gly Asp Met
1 5 10 15

<210> 190
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 190

Leu His Cys Ala Ile Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 191
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 191

Leu His Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 192

Leu His Cys Ser Met Tyr Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro Asn
1 5 10 15

<210> 193
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 193

Arg Glu Cys Met Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 194

Arg His Cys Gln Met His Met Phe Gly Tyr Asp Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 195

Leu Ile His Cys Arg Tyr Val Met Tyr Gly Met Cys Leu Glu Pro
1 5 10 15

<210> 196
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 196

Leu Leu Pro Cys Glu Val Met Gly Pro Ser Arg Cys Lys His Asp
1 5 10 15

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 197

Leu Pro Cys His Ala Tyr Met Tyr Gly Tyr Ser Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 198
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 198

Leu Pro Cys Leu Ala Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Asn
1 5 10 15

<210> 199
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 199

Leu Pro Cys Met Ala Tyr Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 200
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 200

Leu Pro Cys Asn Phe His Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 201
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 201

Leu Gln Cys Ala Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 202
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 202

Leu Ser Ser Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 203
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 203

Leu Thr Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 204

Leu Thr Ser Gln Cys Ser Pro Trp Tyr Trp Cys Gln Ile Tyr Asp
1 5 10 15

<210> 205
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 205

Leu Tyr Cys Pro Tyr Met Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 206
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 206

Leu Tyr His Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 207
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 207

Leu Tyr Arg Cys Ile Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 208
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 208

Met Gly Cys Ser Met Arg Met Trp Gly Met Glu Leu Cys Pro Glu
1 5 10 15

<210> 209
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 209

Met Lys Cys Asp Tyr Trp Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 210
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 210

Met Asn His Cys Thr Leu His Met Tyr Asn Ile Cys Met Asp Pro
1 5 10 15

<210> 211
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 211

Met Asn Pro Glu Cys Pro His His Pro Met Cys His Asn Ser Asn
1 5 10 15

<210> 212
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 212

Met Pro Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 213
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 213

Met Pro Gln Cys His Val Ile Met Tyr Asn Leu Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 214
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 214

Met Ser Thr Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 215

Met Thr Cys Asn Tyr Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 216

Met Tyr Cys His Gln Ser Met Phe Gly Phe Arg Met Cys Pro Asp
1 5 10 15

<210> 217
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 217

Asn Ala Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 218
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 218

Asn Asp Cys Asp Ile Ser Met Phe Asp Gln Ser Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 219

Asn Phe Ser Cys Val Tyr Val Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 220
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 220

Asn Phe Thr Cys Ala Leu Thr Met Tyr Glu Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 221

Asn Leu Cys His Ala Phe Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 222
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 222

Asn Leu Asn Asn Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 223

Asn Pro Pro Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 224

Asn Ser Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 225

Asn Val Cys Thr Val Ser Met Phe Gly Val Met Leu Cys Pro Ser
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 226

Pro Ala Cys Ala Thr Leu Met Tyr Ser Val Pro Leu Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 227
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 227

Pro Ala Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 228

Pro Leu Cys Ala Glu Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Asn
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 229

Pro Gln Cys His Leu Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 230

Pro Arg Pro Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 231

Gln His Cys Pro Phe Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 232

Gln His Cys Gln Met His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 233
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 233

Gln His Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 234

Gln Lys Cys His Ser Tyr Leu Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 235

Gln Lys Cys Asn Met Phe Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 236
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 236

Gln Met Asn Asp Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 237

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Ala Thr
1 5 10 15

<210> 238
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 238

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro Arg Thr
1 5 10 15

<210> 239
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 239

Arg Glu Cys His Phe Phe Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 240

Leu Asn Cys Gly Met Phe Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 241

Arg Leu Cys Thr Ser Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Gln
1 5 10 15

<210> 242
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 242

Arg Leu Ser Cys Met Tyr Ser Met Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 243

Arg Asn Cys Pro Phe Val Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 244

Arg Asn Gly Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 245
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 245

Arg Asn Gly Cys Val Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 246

Arg Pro Cys His Leu Tyr Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Asp
1 5 10 15

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 247

Arg Pro Cys His Ser Tyr Met Tyr Gly Ile Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

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

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 248

Arg Ser Cys Asp Met Ile Met Phe Gly Phe Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 249

Arg Ser Cys Pro Met Trp Phe Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 250

Arg Ser Thr Val Cys Phe Tyr Asp Phe Cys Gly Pro Trp Glu Arg
1 5 10 15

<210> 251
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 251

Arg Thr Cys His Phe Tyr Met Tyr Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 252
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 252

Arg Thr Cys Ser Met Val Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 253

Ser Gly Lys Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 254
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 254

Ser Ile Val Cys Asp Leu Tyr Trp Glu Ala Thr Cys Leu Arg Pro
1 5 10 15

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 255

Ser Leu Ser Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 256

Ser Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 257

Ser Gln Cys Trp Met Trp Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 258

Ser Ser Ser Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 259

Ser Thr Ala Cys Thr Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 260
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 260

Ser Thr Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr
1 5 10 15

<210> 261
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 261

Ser Thr Arg Cys Val Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 262

Thr Ala Cys Gly Ala Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 263
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 263

Thr Gly Ala Cys Met Tyr Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 264
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 264

Thr Leu Ser Cys Met Tyr Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 265

Thr Ser Cys Thr Val Thr Met Tyr Gln Ile Ser Met Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 266

Val Gly Gly Cys Arg His Ser Phe Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 267
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 267

Val His Cys Gln Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 268

Val His Asn Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 269

Val Met Cys Lys Leu His Met Tyr Gly Ile Pro Val Cys Pro Lys
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 270

Val Asn Phe Cys Asn Tyr Ser Met Tyr Gly Ile Cys Leu Leu Pro
1 5 10 15

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 271

Val Asn Phe Cys Tyr Ala Cys Tyr Cys Met Ser Cys Val Phe Ser
1 5 10 15

<210> 272
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 272

Val Asn Gln Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 273
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 273

Val Pro Cys Pro Phe His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 274
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 274

Val Arg Cys Gln Met Trp Met Tyr Gly Phe Asn Leu Cys Pro His
1 5 10 15

<210> 275
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 275

Val Arg Pro Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 276
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 276

Val Ser Gly Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Ile Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 277

Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Thr Met Thr Ile Pro Ala Cys Asn Asn
1 5 10 15

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 278

Tyr Asp Cys Asp Leu Ser Met Phe Gly Ile Glu Met Cys Pro Gln
1 5 10 15

<210> 279
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 279

Tyr Gly Asn Thr Cys Pro Phe His Pro Met Cys His Asp Tyr Lys
1 5 10 15

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

<220>

<223> Resto Enmascarador

<400> 280

Tyr Gly Tyr Cys Met Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 281

Tyr His Cys Thr Met His Met Phe Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe
1 5 10 15

<210> 282
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 282

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Asn His Pro Met Cys Phe Asp Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 283

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Leu
1 5 10 15

<210> 284
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 284

Tyr Met Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 285

Tyr Asn Asn Cys Thr Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 286
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 286

Tyr Pro Gly Cys Gln Tyr Ser Phe Phe Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 287

Tyr Arg Ser Cys Thr His Ile Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 288
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 288

Tyr Ser Phe Cys Asp Met Leu Met Tyr Asp Val Cys Leu Val Pro
1 5 10 15

<210> 289
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 289

Tyr Ser Ile Asp Cys Gly Leu Ser Trp Trp Cys Gly Gly Met Thr
1 5 10 15

<210> 290
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 290

Tyr Ser Thr Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 291
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 291

Tyr Val Asn Thr Cys Pro His His Pro Met Cys His Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 292
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador

<400> 292

Tyr Val Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 293
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - MY03

<400> 293

Met Cys Leu Pro Pro Leu Phe Glu Leu Ala Ser Thr Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 294
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - MY11

<400> 294

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

<210> 295
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Enmascarador - MY16

<400> 295

Arg Asp His Thr Cys Asn Pro Arg Asn Cys His Pro Asn Met Phe
1 5 10 15

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

<220>
<223> Resto Enmascarador - MY04

<400> 296

Trp Arg Cys Met Pro Pro Thr Trp Glu Thr Thr Gln Cys His Thr
1 5 10 15

<210> 297
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Escindible - 2001

<400> 297

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 298
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2003

<400> 298

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15

<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2005

<400> 299

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 300
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2006

<400> 300

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 301
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2007

<400> 301

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2008

<400> 302

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 303
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2009

<400> 303

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5 10

<210> 304
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2011

<400> 304

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5 10

<210> 305
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 2012

<400> 305

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10

<210> 306
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3001

<400> 306

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3006

<400> 307

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asp His

<210> 308
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3007

<400> 308

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Ile His

<210> 309
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3008

<400> 309

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Gln His

<210> 310
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3009

<400> 310

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Thr His

<210> 311
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3011

<400> 311

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 312
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible - 3012

<400> 312

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro

<210> 313
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 313

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 314
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 314

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 315
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 315

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val
1 5

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 316

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly
1 5

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 317

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys
1 5

<210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 318

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His Ser Gly
1 5 10

<210> 319
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 319

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 320

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 321

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 322

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
1 5 10

<210> 323
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 323

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
1 5

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 324

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val
1 5

<210> 325
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 325

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
1 5

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 326

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu
1 5

<210> 327
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 327

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
1 5

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 328

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 329

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro
1 5

<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 330

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro
1 5

<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 331

Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser
1 5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 332

Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe
1 5

<210> 333
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 333

Met Val Leu Gly Arg Ser Leu Leu
1 5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 334

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro
1 5

<210> 335
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 335

Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile
1 5

<210> 336
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 336

Ser Pro Arg Ser Ile Met Leu Ala
1 5

<210> 337
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Resto Escindible

<400> 337

Ser Met Leu Arg Ser Met Pro Leu
1 5

<210> 338
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 338

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Tyr His

<210> 339
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 339

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 340
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 340

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 341
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 341

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5 10

<210> 342
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 342

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

<210> 343
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Resto Escindible

<400> 343

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 344
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-VL

<400> 344

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

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

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

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

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

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

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

<210> 345
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-VH

<400> 345

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LC constante Kappa humana

<400> 346

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LC constante Kappa de ratón

<400> 347

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

```
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
        35                  40                  45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
                85                  90                  95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
            100                 105
```

<210> 348
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-LC Kappa humana

<400> 348

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 349
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-LC Kappa de ratón

<400> 349

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 350
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC constante de IgG1 humana

<400> 350

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu 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
325

<210> 351
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC constante de IgG1 de ratón

<400> 351

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 Ala 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
                325
```

<210> 352
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC constante de IgG2a de ratón

<400> 352

```
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1               5                  10                  15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65                  70                  75                  80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85                  90                  95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145                 150                 155                 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
                165                 170                 175

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
        195                 200                 205

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
    210                 215                 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225                 230                 235                 240
```

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 353
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-VH-HC constante de IgG1 humana

<400> 353

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

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 354
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-VH-HC constante de IgG1 de ratón

<400> 354

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                245                 250                 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
            260                 265                 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 355
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ipilimumab-VH-HC constante de IgG2a de ratón

<400> 355

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr
            180                 185                 190

Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
                245                 250                 255

Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
            260                 265                 270

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
        275                 280                 285

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
    290                 295                 300
```

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305 310 315 320

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

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

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
355 360 365

Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
370 375 380

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
405 410 415

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
420 425 430

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 356
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV01-2001 LC

<400> 356

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr
1 5 10 15

Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

```
Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 357
<211> 255
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV01-2001 LC

<400> 357

```
Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205
```

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 358
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV02-2001 LC

<400> 358

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 359
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV02-2001 LC

<400> 359

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 360
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV03-2001 LC

<400> 360

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly
1               5                  10                  15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 361
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV03-2001 LC

<400> 361

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 362
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2001 LC

<400> 362

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

```
Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 363
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2001 LC

<400> 363

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                   10                  15
```

```
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 364
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV06-2001 LC

<400> 364

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1               5                  10                  15

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
    130                 135                 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
                165                 170                 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
            180                 185                 190
```

```
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
        195                 200                 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
    210                 215                 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225                 230                 235                 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 365
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV06-2001 LC

<400> 365

```
Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
            20                  25                  30

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
        35                  40                  45

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
    50                  55                  60

Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
65                  70                  75                  80

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
                85                  90                  95

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125
```

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 366
<211> 263
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV09-2001 LC

<400> 366

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Tyr Val Thr Ala Cys Pro Asn His
1 5 10 15

Pro Met Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
50 55 60

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
85 90 95

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
115 120 125

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
130 135 140

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 367
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV09-2001 LC

<400> 367

```
Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 368
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2001 LC

<400> 368

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 369
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2001 LC

<400> 369

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 370
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV24-2001 LC

<400> 370

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

```
Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
            20                  25                  30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
        35                  40                  45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
                85                  90                  95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
    130                 135                 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
                165                 170                 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
            180                 185                 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
        195                 200                 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
    210                 215                 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225                 230                 235                 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
                245                 250                 255
```

Glu Cys

<210> 371
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV24-2001 LC

<400> 371

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 372
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV27-2001 LC

<400> 372

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser
1 5 10 15

Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 373
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV27-2001 LC

<400> 373

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

```
His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
    50                  55                  60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
                85                  90                  95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 374
<211> 259
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV29-2001 LC

<400> 374

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1               5                  10                  15

Ala His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205
```

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 375
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV29-2001 LC

<400> 375

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Ala His Thr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 376
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV32-2001 LC

<400> 376

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 377
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV32-2001 LC

<400> 377

```
Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
            20                  25                  30

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
    50                  55                  60

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
65                  70                  75                  80

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
                85                  90                  95

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
        115                 120                 125

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
    130                 135                 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
145                 150                 155                 160

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
                165                 170                 175

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
            180                 185                 190

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
        195                 200                 205

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
    210                 215                 220
```

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
225 230 235 240

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 378
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV33-2001 LC

<400> 378

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 379
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV33-2001 LC

<400> 379

Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
35 40 45

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
50 55 60

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
65 70 75 80

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
85 90 95

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
100 105 110

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
115 120 125

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
130 135 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
145 150 155 160

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
165 170 175

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
180 185 190

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
195 200 205

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
210 215 220

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
225 230 235 240

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 380
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV35-2001 LC

<400> 380

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala
1 5 10 15

```
Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
            20                  25                  30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
    50                  55                  60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
                85                  90                  95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
    210                 215                 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225                 230                 235                 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
                245                 250                 255
```

Cys

<210> 381
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV35-2001 LC

<400> 381

```
Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
            20                  25                  30

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
    50                  55                  60

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
65                  70                  75                  80

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
                85                  90                  95

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
            100                 105                 110

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
        115                 120                 125

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
    130                 135                 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
145                 150                 155                 160

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
                165                 170                 175
```

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
180 185 190

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
195 200 205

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
210 215 220

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
225 230 235 240

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 382
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2001 LC

<400> 382

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

```
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 383
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2001 LC

<400> 383

```
Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
    50                  55                  60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
                85                  90                  95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 384
<211> 259
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV41-2001 LC

<400> 384

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1               5                  10                  15

Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205
```

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 385
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV41-2001 LC

<400> 385

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 386
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV51-2001 LC

<400> 386

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile
1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 387
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV51-2001 LC

<400> 387

```
Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile Cys His Asp Trp Gln Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 388
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV52-2001 LC

<400> 388

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu
1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 389
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV52-2001 LC

<400> 389

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 390
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV53-2001 LC

<400> 390

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met
1 5 10 15

```
Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255
```

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 391
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV53-2001 LC

<400> 391

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 392
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV54-2001 LC

<400> 392

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 393
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV54-2001 LC

<400> 393

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

```
His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
    50                  55                  60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
                85                  90                  95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 394
<211> 258
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV55-2001 LC

<400> 394

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1               5                  10                  15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
            20                  25                  30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
        35                  40                  45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
                85                  90                  95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
    130                 135                 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
                165                 170                 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
            180                 185                 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
        195                 200                 205
```

```
Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
    210                 215                 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225                 230                 235                 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
                245                 250                 255

Glu Cys
```

<210> 395
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV55-2001 LC

<400> 395

```
Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
            20                  25                  30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
    50                  55                  60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
                85                  90                  95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125
```

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 396
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV56-2001 LC

<400> 396

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 397
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV56-2001 LC

<400> 397

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 398
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV57-2001 LC

<400> 398

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 399
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV57-2001 LC

<400> 399

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 400
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV58-2001 LC

<400> 400

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

```
Asp Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
            20                  25                  30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
        35                  40                  45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
                85                  90                  95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
    130                 135                 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
                165                 170                 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
            180                 185                 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
        195                 200                 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
    210                 215                 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225                 230                 235                 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
                245                 250                 255
```

Glu Cys

<210> 401
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV58-2001 LC

<400> 401

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Ala Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 402
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV61-2001 LC

<400> 402

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met
1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

```
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 403
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV61-2001 LC

<400> 403

```
Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30
```

```
Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 404
<211> 261
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV62-2001 LC

<400> 404

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
1               5                  10                  15

Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205
```

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 405
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV62-2001 LC

<400> 405

Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 406
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV63-2001 LC

<400> 406

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 407
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV63-2001 LC

<400> 407

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 408
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV64-2001 LC

<400> 408

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Phe Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 409
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV64-2001 LC

<400> 409

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 410
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV65-2001 LC

<400> 410

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

```
Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255
```

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 411
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV65-2001 LC

<400> 411

Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 412
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV66-2001 LC

<400> 412

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260

<210>  413
<211>  255
<212>  PRT
<213>  Secuencia Artificial

<220>
<223>  YV66-2001 LC

<400>  413

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30
```

```
Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 414
<211> 262
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2006 LC

<400> 414

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1               5                  10                  15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205
```

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys Cys
260

<210> 415
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2006 LC

<400> 415

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 416
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2006 LC

<400> 416

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 417
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2006 LC

<400> 417

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 418
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2006 LC

<400> 418

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 419
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2006 LC

<400> 419

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asp His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 420
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2007 LC

<400> 420

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

```
Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255
```

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 421
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2007 LC

<400> 421

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 422
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2007 LC

<400> 422

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 423
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2007 LC

<400> 423

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile
20 25 30

```
His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
    50                  55                  60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
                85                  90                  95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 424
<211> 259
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2007 LC

<400> 424

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1               5                  10                  15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205
```

```
Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 425
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2007 LC

<400> 425

```
Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
            20                  25                  30

Ile His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
    50                  55                  60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
                85                  90                  95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125
```

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 426
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2008 LC

<400> 426

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 427
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2008 LC

<400> 427

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 428
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2008 LC

<400> 428

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 429
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2008 LC

<400> 429

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln
20 25 30

His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 430
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2008 LC

<400> 430

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

```
Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255
```

Gly Glu Cys

<210> 431
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2008 LC

<400> 431

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Gln His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 432
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2009 LC

<400> 432

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

```
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 433
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2009 LC

<400> 433

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                   10                  15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
    50                  55                  60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
                85                  90                  95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 434
<211> 256
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2009 LC

<400> 434

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1               5                  10                  15

Asp Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
    130                 135                 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
                165                 170                 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
            180                 185                 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
        195                 200                 205
```

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 435
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2009 LC

<400> 435

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
35 40 45

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
50 55 60

Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
65 70 75 80

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
85 90 95

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
100 105 110

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
115 120 125

Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
130 135 140

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
145 150 155 160

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
165 170 175

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
210 215 220

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
225 230 235 240

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 436
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2009 LC

<400> 436

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

```
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 437
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2009 LC

<400> 437

```
Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
            20                  25                  30

Thr His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
    50                  55                  60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
                85                  90                  95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240
```

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 438
<211> 263
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV01-2011 LC

<400> 438

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr
1 5 10 15

Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Cys
260

<210> 439
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV01-2011 LC

<400> 439

Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 440
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV02-2011 LC

<400> 440

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

```
Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 441
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV02-2011 LC

<400> 441

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 442
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV03-2011 LC

<400> 442

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly
1 5 10 15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 443
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV03-2011 LC

<400> 443

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 444
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2011 LC

<400> 444

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1               5                  10                  15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 445
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2011 LC

<400> 445

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 446
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2011 LC

<400> 446

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
35 40 45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
50 55 60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65 70 75 80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
85 90 95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
165 170 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180 185 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255

Glu Cys

<210> 447
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2011 LC

<400> 447

```
Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
            20                  25                  30

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
        35                  40                  45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
    50                  55                  60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65                  70                  75                  80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
                85                  90                  95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
        115                 120                 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
    130                 135                 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
                165                 170                 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
        195                 200                 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225                 230                 235                 240
```

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 448
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2011 LC

<400> 448

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 449
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2011 LC

<400> 449

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 450
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV61-2011 LC

<400> 450

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met
1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

```
Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 451
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV61-2011 LC

<400> 451

Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 452
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV62-2011 LC

<400> 452

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

```
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 453
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV62-2011 LC

<400> 453

```
Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 454
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV63-2011 LC

<400> 454

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val
1               5                  10                  15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 455
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV63-2011 LC

<400> 455

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 456
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV64-2011 LC

<400> 456

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Phe Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys Cys
260

<210> 457
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV64-2011 LC

<400> 457

```
Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 458
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV65-2011 LC

<400> 458

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

```
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 459
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV65-2011 LC

<400> 459

```
Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95
```

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 460
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV66-2011 LC

<400> 460

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

```
Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 461
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV66-2011 LC

<400> 461

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 462
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV01-2012 LC

<400> 462

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr
1 5 10 15

Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 463
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV01-2012 LC

<400> 463

```
Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 464
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV02-2012 LC

<400> 464

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
1               5                  10                  15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 465
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV02-2012 LC

<400> 465

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 466
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV03-2012 LC

<400> 466

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly
1 5 10 15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 467
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV03-2012 LC

<400> 467

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 468
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-2012 LC

<400> 468

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 469
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-2012 LC

<400> 469

Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

```
Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 470
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-2012 LC

<400> 470

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1               5                   10                  15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
            20                  25                  30
```

```
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
        35                  40                  45

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
    50                  55                  60

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe
                85                  90                  95

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

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

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
    130                 135                 140

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145                 150                 155                 160

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
                165                 170                 175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
            180                 185                 190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
        195                 200                 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
    210                 215                 220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225                 230                 235                 240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
                245                 250                 255

Glu Cys
```

<210> 471
<211> 252
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-2012 LC

<400> 471

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn
20 25 30

Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
35 40 45

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
50 55 60

Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
65 70 75 80

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile
85 90 95

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 472
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-2012 LC

<400> 472

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

```
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 473
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2012 LC

<400> 473

```
Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1               5                   10                  15

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

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45
```

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145 150 155 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
195 200 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 474
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV61-2012 LC

<400> 474

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met
1               5                  10                  15

Cys His Asp Tyr Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 475
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV61-2012 LC

<400> 475

Tyr Ile Ser Asp Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 476
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV62-2012 LC

<400> 476

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met
1 5 10 15

Cys His Asp Tyr Arg Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

```
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 477
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV62-2012 LC

<400> 477

```
Phe Arg Asn Thr Cys Pro Tyr His Pro Met Cys His Asp Tyr Arg Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 478
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV63-2012 LC

<400> 478

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 479
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV63-2012 LC

<400> 479

Arg Glu Cys His Met Trp Met Phe Gly Val Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 480
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV64-2012 LC

<400> 480

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Phe Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

```
Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 481
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV64-2012 LC

<400> 481

Ala Val Cys His Met Tyr Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Phe Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 482
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV65-2012 LC

<400> 482

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

```
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 483
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV65-2012 LC

<400> 483

```
Arg Ser Cys Pro Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

```
Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 484
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV66-2012 LC

<400> 484

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr
1               5                  10                  15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 485
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV66-2012 LC

<400> 485

Gln Pro Cys Ala Gln Met Phe Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 486
<211> 267
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV01-3001 LC

<400> 486

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr
1 5 10 15

Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
50 55 60

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

```
Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
                85                  90                  95

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
            100                 105                 110

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
    130                 135                 140

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
145                 150                 155                 160

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
                165                 170                 175

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            180                 185                 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        195                 200                 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    210                 215                 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
225                 230                 235                 240

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                245                 250                 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265
```

<210> 487
<211> 260
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV01-3001 LC

<400> 487

```
Asp Phe Ser Cys Leu His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
        35                  40                  45

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
    50                  55                  60

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
65                  70                  75                  80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
                85                  90                  95

Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
                165                 170                 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
            180                 185                 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
        195                 200                 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
    210                 215                 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225                 230                 235                 240
```

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 488
<211> 267
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV02-3001 LC

<400> 488

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Met Cys Pro His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
20 25 30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
50 55 60

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
85 90 95

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
100 105 110

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
115 120 125

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
130 135 140

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
145 150 155 160

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
165 170 175

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
180 185 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
195 200 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
210 215 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
225 230 235 240

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
245 250 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 489
<211> 260
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV02-3001 LC

<400> 489

Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Pro His Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
35 40 45

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
50 55 60

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
85 90 95

Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 490
<211> 267
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV03-3001 LC

<400> 490

```
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly
1               5                  10                  15

Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val
            20                  25                  30

Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
        35                  40                  45

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65                  70                  75                  80

Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
                85                  90                  95

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
            100                 105                 110

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
        115                 120                 125

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
    130                 135                 140

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
145                 150                 155                 160

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
                165                 170                 175

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
            180                 185                 190

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        195                 200                 205

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    210                 215                 220

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                245                 250                 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265


<210>  491
<211>  260
<212>  PRT
<213>  Secuencia Artificial

<220>
<223>  YV03-3001 LC

<400>  491

Leu His Cys Arg Thr Gln Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
        35                  40                  45

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
    50                  55                  60

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
65                  70                  75                  80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
                85                  90                  95

Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
    130                 135                 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160
```

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 492
<211> 265
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV04-3001 LC

<400> 492

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr
1 5 10 15

Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
115 120 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
130 135 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 493
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV04-3001 LC

<400> 493

```
Leu His Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly
1               5                  10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240
```

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 494
<211> 260
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV06-3001 LC

<400> 494

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly
20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
35 40 45

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
50 55 60

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
85 90 95

Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 495
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV06-3001 LC

<400> 495

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser
20 25 30

Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
35 40 45

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
50 55 60

Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr
85 90 95

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
100 105 110

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

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
130 135 140

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
145 150 155 160

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
165 170 175

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
180 185 190

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
195 200 205

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
210 215 220

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
225 230 235 240

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 496
<211> 265
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV09-3001 LC

<400> 496

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met
1 5 10 15

```
Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
        35                  40                  45

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
    50                  55                  60

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
65                  70                  75                  80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
                85                  90                  95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
        115                 120                 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
    130                 135                 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145                 150                 155                 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
                165                 170                 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        195                 200                 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225                 230                 235                 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                245                 250                 255
```

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 497
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV09-3001 LC

<400> 497

Phe Gly Thr Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Trp Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 498
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV23-3001 LC

<400> 498

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 499
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV23-3001 LC

<400> 499

Cys Leu His Ser Leu Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

```
Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
    130                 135                 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
                165                 170                 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
            180                 185                 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
        195                 200                 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
    210                 215                 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225                 230                 235                 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 500
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV27-3001 LC

<400> 500

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser
1 5 10 15

Met Cys Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

```
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 501
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV27-3001 LC

<400> 501

```
Gln Pro Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110
```

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 502
<211> 263
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV29-3001 LC

<400> 502

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys
1 5 10 15

Ala His Thr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
20 25 30

Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser
35 40 45

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    50                  55                  60

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                85                  90                  95

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
        115                 120                 125

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
    130                 135                 140

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
            180                 185                 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225                 230                 235                 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
                245                 250                 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 503
<211> 257
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV29-3001 LC

<400> 503

```
Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Ala His Thr Gly Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser
            20                  25                  30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
        35                  40                  45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
    50                  55                  60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65                  70                  75                  80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
                85                  90                  95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
            100                 105                 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
    130                 135                 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145                 150                 155                 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
            180                 185                 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
        195                 200                 205
```

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 504
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV32-3001 LC

<400> 504

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
20 25 30

Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

```
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225                 230                 235                 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
                245                 250                 255

Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 505
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV32-3001 LC

<400> 505

```
Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1               5                   10                  15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45
```

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 506
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV33-3001 LC

<400> 506

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp
1               5                  10                  15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
        35                  40                  45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
    50                  55                  60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
                85                  90                  95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
        115                 120                 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
    130                 135                 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145                 150                 155                 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
                165                 170                 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
            180                 185                 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
        195                 200                 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
    210                 215                 220
```

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 507
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV33-3001 LC

<400> 507

Cys Pro Asn His Pro Met Cys Ala Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
85 90 95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
130 135 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 508
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV35-3001 LC

<400> 508

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala
1 5 10 15

Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
20 25 30

Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile
35 40 45

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 509
<211> 255
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV35-3001 LC

<400> 509

```
Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser
1               5                  10                  15

Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg
            20                  25                  30

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
        35                  40                  45

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
65                  70                  75                  80

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala
                85                  90                  95

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
            100                 105                 110

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

Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
    130                 135                 140

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145                 150                 155                 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
                165                 170                 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
            180                 185                 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225                 230                 235                 240
```

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 510
<211> 263
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-3001 LC

<400> 510

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
20 25 30

Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
50 55 60

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
85 90 95

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
115 120 125

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
130 135 140

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
165 170 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
195 200 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
210 215 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225 230 235 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 511
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-3001 LC

<400> 511

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 512
<211> 263
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV41-3001 LC

<400> 512

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

```
Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala
            20                  25                  30

Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser
        35                  40                  45

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    50                  55                  60

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                85                  90                  95

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
        115                 120                 125

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
    130                 135                 140

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
145                 150                 155                 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                165                 170                 175

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
            180                 185                 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
    210                 215                 220

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
225                 230                 235                 240

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
                245                 250                 255
```

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 513
<211> 257
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV41-3001 LC

<400> 513

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser
20 25 30

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
35 40 45

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
50 55 60

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser
85 90 95

Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

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

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255

Cys

<210> 514
<211> 265
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV51-3001 LC

<400> 514

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile
1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
115 120 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
130 135 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 515
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV51-3001 LC

<400> 515

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Ile Cys His Asp Trp Gln Gly
1 5 10 15

```
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255
```

Gly Glu Cys

<210> 516
<211> 265
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV52-3001 LC

<400> 516

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu
1 5 10 15

Cys His Asp Trp Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
115 120 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
130 135 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

```
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        195                 200                 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225                 230                 235                 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                245                 250                 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260                 265
```

<210> 517
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV52-3001 LC

<400> 517

```
Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Leu Cys His Asp Trp Gln Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
            20                  25                  30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
    50                  55                  60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65                  70                  75                  80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
                85                  90                  95
```

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 518
<211> 265
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV53-3001 LC

<400> 518

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met
1 5 10 15

```
Cys His Asp Ala Gln Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu
            20                  25                  30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
        35                  40                  45

Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
    50                  55                  60

Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly
65                  70                  75                  80

Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
                85                  90                  95

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
        115                 120                 125

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
    130                 135                 140

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
145                 150                 155                 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
                165                 170                 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        195                 200                 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    210                 215                 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225                 230                 235                 240

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                245                 250                 255
```

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 519
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV53-3001 LC

<400> 519

Phe Gly Ala Ala Cys Pro Asn His Pro Met Cys His Asp Ala Gln Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
115 120 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
165 170 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
195 200 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
210 215 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 520
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV54-3001 LC

<400> 520

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 521
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV54-3001 LC

<400> 521

```
Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Ala Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15
```

```
Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
    130                 135                 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
                165                 170                 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
            180                 185                 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
        195                 200                 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
    210                 215                 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225                 230                 235                 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250                 255
```

<210> 522
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV55-3001 LC

<400> 522

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1               5                  10                  15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
            20                  25                  30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190
```

```
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 523
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV55-3001 LC

<400> 523

```
Cys Ala His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110
```

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 524
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV56-3001 LC

<400> 524

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala
1 5 10 15

Asp Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

```
Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
                245                 250                 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            260
```

<210> 525
<211> 256
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV56-3001 LC

<400> 525

```
Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Ala Asp Pro Gly Gly Gly Ser
1               5                  10                  15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
            20                  25                  30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
    50                  55                  60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65                  70                  75                  80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
                85                  90                  95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
            100                 105                 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
    130                 135                 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145                 150                 155                 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
                165                 170                 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
            180                 185                 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
        195                 200                 205
```

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 526
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV57-3001 LC

<400> 526

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
20 25 30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
35 40 45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
85 90 95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
130 135 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 527
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV57-3001 LC

<400> 527

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
85 90 95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
100 105 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 528
<211> 262
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV58-3001 LC

<400> 528

```
Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu
1               5                  10                  15

Asp Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro
            20                  25                  30

Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu
        35                  40                  45

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
    50                  55                  60

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                85                  90                  95

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
    130                 135                 140

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145                 150                 155                 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
            180                 185                 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
        195                 200                 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225                 230                 235                 240
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 529
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV58-3001 LC

<400> 529

Cys Leu His Ser Ala Tyr Asn Val Cys Leu Asp Ala Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly
20 25 30

Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg
85 90 95

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
100 105 110

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

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
210 215 220

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 530
<211> 259
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador - YV39-NSUB LC

<400> 530

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr
50 55 60

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
65 70 75 80

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
85 90 95

```
Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
        115                 120                 125

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
    130                 135                 140

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
                165                 170                 175

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
            180                 185                 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
        195                 200                 205

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
    210                 215                 220

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
225                 230                 235                 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
                245                 250                 255

Gly Glu Cys
```

<210> 531
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-NSUB LC

<400> 531

```
Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1               5                   10                  15
```

```
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
            20                  25                  30

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
        35                  40                  45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
    50                  55                  60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
                85                  90                  95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
        115                 120                 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
    130                 135                 140

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
    210                 215                 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
225                 230                 235                 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                245                 250
```

<210> 532
<211> 2
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(2)
<223> la secuencia puede repetirse cualquier número de veces

<400> 532

Gly Ser
1

<210> 533
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(3)
<223> la secuencia puede repetirse cualquier número de veces

<400> 533

Gly Gly Ser
1

<210> 534
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(5)
<223> la secuencia puede repetirse cualquier número de veces

<400> 534

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 535
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(4)
<223> la secuencia puede repetirse cualquier número de veces

<400> 535

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 536
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 536

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 537
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 537

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 538
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 538

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 539
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 539

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 540
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 540

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 541
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 541

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 542
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 542

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 543
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligadores

<400> 543

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 544
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 544

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 545
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 545

Gly Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 546
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 546

Gln Gly Gln Ser Gly Ser
1 5

<210> 547
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 547

Gln Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 548
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 548

Gln Ser Gly Gln Gly
1 5

<210> 549
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 549

Gly Gln Ser Gly Ser
1 5

<210> 550
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 550

Gln Gly Gln Ser Gly
1 5

<210> 551
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Espaciador

<400> 551

Ser Gly Gln Gly
1

<210> 552
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 552

Gln Ser Gly Ser
1

<210> 553
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador

<400> 553

Gln Gly Gln Ser
1

<210> 554
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido

<400> 554

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Met Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido

<400> 555

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa His Ser Met Tyr Asn Val Cys Leu Asp Pro
1 5 10 15

<210> 556
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Espaciador-YV39

<400> 556

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Cys Pro Tyr

<210> 557
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC de CDR1 para Ipilimumab

<400> 557

Ser Tyr Thr Met His
1 5

<210> 558
<211> 17

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC de CDR2 para Ipilimumab

<400> 558

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

Gly

<210> 559
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> HC de CDR3 para Ipilimumab

<400> 559

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 560
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LC de CDR1 para Ipilimumab

<400> 560

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 561
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LC de CDR2 para Ipilimumab

<400> 561

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 562

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> LC de CDR3 para Ipilimumab

<400> 562

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 563
<211> 146
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2001 VL

<400> 563

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 564
<211> 146
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2011 VL

<400> 564

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 565
<211> 146
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> YV39-2012 VL

<400> 565

Cys Arg Thr Gln Leu Tyr Gly Tyr Asn Leu Cys Pro Tyr Gly Gly Gly
1 5 10 15

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

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60

Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
65 70 75 80

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly
85 90 95

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
100 105 110

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
115 120 125

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
130 135 140

Ile Lys
145

<210> 566
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso de MM 1

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser L, M, V o T

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser S, V o I

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser F, L, M o A

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser Y o F

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser V o I

<400> 566

Cys Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Cys Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 567
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso de MM 2

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (11)..(11)
<223> Xaa puede ser P o A

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (12)..(12)
<223> Xaa puede ser H, R o A

<400> 567

Cys Ala Gln Met Tyr Gly Tyr Ser Met Cys Xaa Xaa Thr
1 5 10

<210> 568
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso de MM 3

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser M, I, Y, L, N o F

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser Y, W, F, Q o T

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser M o Y

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser Y, V o F

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (9)..(9)
<223> Xaa puede ser N o D

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (13)..(13)
<223> Xaa puede ser Y o F

<400> 568

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Leu Cys Pro Xaa
1 5 10

<210> 569
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Secuencia de Consenso de MM 4

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser N o T

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser S, T, M o A

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser N o Y

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser M o L

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (10)..(10)
<223> Xaa puede ser H, F o Y

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (12)..(12)
<223> Xaa puede ser Y, F o W

<400> 569

Xaa Xaa Cys Pro Xaa His Pro Xaa Cys Xaa Asp Xaa
1 5 10

<210> 570
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Ligador Resistente a Proteasa

<400> 570

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

Sheet No. .....

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/ US2017/059740 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: TIPTON, Kimberly Ann

Residence: San Francisco , CA
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: c/o CytomX Therapeutics, Inc.
151 Oyster Point Boulevard, Suite 400
South San Francisco, CA 94080
United States of America

Inventor's Signature: [signature] Date: 2/22/2018
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Sheet No. .....

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/ US2017/059740 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: WEST, James William

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: c/o CytomX Therapeutics, Inc.
151 Oyster Point Boulevard, Suite 400
South San Francisco, CA 94080
United States of America

Inventor's Signature: ..... Date: 12/19/17
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Sheet No. .....

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/US2017/059740 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: DESHPANDE, Shrikant

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: c/o Bristol-Myers Squibb Company
700 Bay Road
Redwood City, California 94063
United States of America

Inventor's Signature: ..... Date: 01/29/2018
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Sheet No. .....

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)

The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/US2017/059740 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: ENGELHARDT, John J.

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: c/o Bristol-Myers Squibb Company
700 Bay Road
Redwood City, California 94063
United States of America

Inventor's Signature: ..... Date: 1-29-2018
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: .....

Residence: .....
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: .....

Inventor's Signature: ..... Date: .....
(The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 May 2018 (11.05.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/085555 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2017/059740

(22) International Filing Date:
02 November 2017 (02.11.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/417,212 03 November 2016 (03.11.2016) US

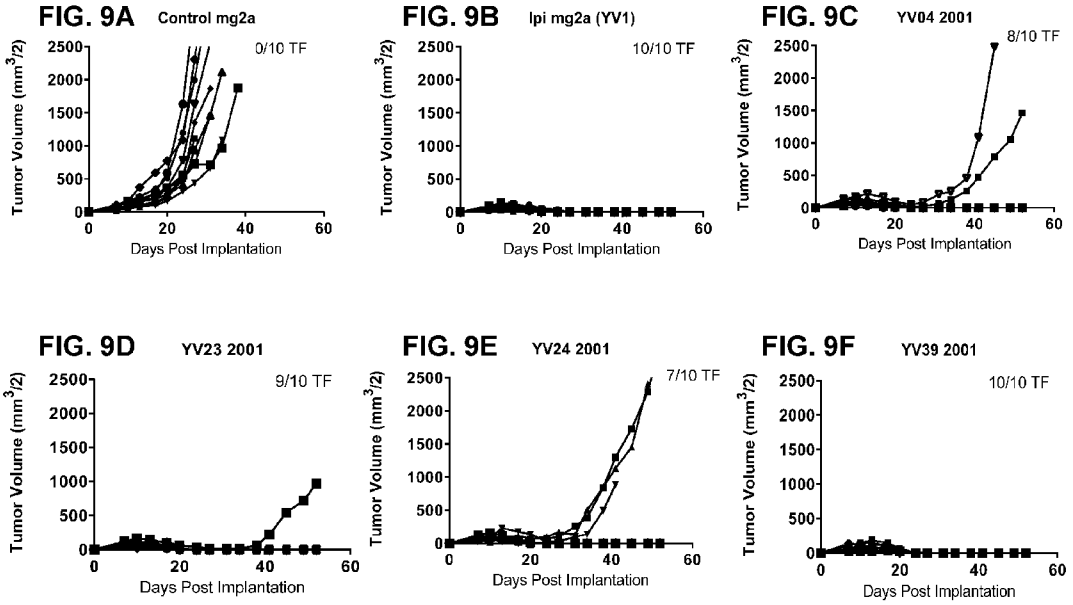
(71) Applicants: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **CYTOMX THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; 151 Oyster Point Boulevard, Suite 400, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors: **TIPTON, Kimberly Ann**; c/o CytomX Therapeutics, Inc., 151 Oyster Point Boulevard, Suite 400, South San Francisco, California 94080 (US). **WEST, James William**; 151 Oyster Point Boulevard, Suite 400, South San Francisco, California 94080 (US). **DESHPANDE, Shrikant**; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **ENGELHARDT, John J.**; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US).

(74) Agent: **CALVO, Paul A.** et al.; Sterne, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20005 (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,

(54) Title: ACTIVATABLE ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES AND USES THEREOF



(57) Abstract: Provided herein are activatable anti-human CTLA-4 antibodies comprising a heavy chain comprising a VH domain and a light chain comprising a masking moiety (MM), a cleavable moiety (CM), and a VL domain. Such activatable anti-human CTLA-4 antibodies have CTLA-4 binding activity in the tumor microenvironment, where the masking moiety is removed by proteolytic cleavage of the cleavable moiety by tumor-specific proteases, but exhibit greatly reduced binding to CTLA-4 outside the tumor. In this way, the activatable anti-human CTLA-4 antibodies of the present invention retain anti-tumor activity while reducing the side effects associated with anti-CTLA-4 activity outside the tumor.

WO 2018/085555 A1

[Continued on next page]

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*