PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS RESTRINGIDAS

I. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama prioridad bajo 35 U.S.C. §119(e) a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62/555,943 presentada el 8 de septiembre de 2017, la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62/586,627 presentada el 15 de noviembre de 2017 y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62/587,318 presentada el 16 de noviembre de 2017, todas las cuales son incorporado expresamente aquí por referencia en su totalidad.

II. REFERENCIA A UN "LISTADO DE SECUENCIAS", UN CUADRO O UN APÉNDICE DE LISTADO DE PROGRAMAS INFORMÁTICOS PRESENTADOS EN UN DISCO COMPACTO

[0002] La lista de secuencias contenida en el archivo llamado "118459-5005_ST25.txt" y que tiene un tamaño de 984 kilobytes, se ha enviado electrónicamente a través de EFS-Web, y los contenidos del archivo txt se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

III. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La destrucción selectiva de una célula individual o un tipo de célula específico a menudo es deseable en una variedad de entornos clínicos. Por ejemplo, el objetivo principal de la terapia contra el cáncer es destruir específicamente las células tumorales, mientras se dejan las células y tejidos sanos lo más intactos y sin daños posible. Uno de estos métodos es induciendo una respuesta inmune contra el tumor, para hacer que las células efectoras inmunes, como las células asesinas naturales (NK) o los linfocitos T citotóxicos (CTL) ataquen y destruyan las células tumorales.

[0004] El uso de anticuerpos monoclonales intactos (mAb), que proporcionan una especificidad y afinidad de unión superiores por un antígeno asociado a tumor, se ha aplicado con éxito en el área del tratamiento y diagnóstico del cáncer. Sin embargo, el gran tamaño de los mAbs intactos, su pobre distribución biológica, su baja potencia y su larga persistencia en el grupo sanguíneo han limitado sus aplicaciones clínicas. Por ejemplo, los anticuerpos intactos pueden exhibir acumulación específica dentro del área del tumor. En los estudios de biodistribución, se observa

una distribución de anticuerpos no homogénea con acumulación primaria en las regiones periféricas cuando se investiga con precisión el tumor. Debido a la necrosis tumoral, la distribución de antígeno no homogénea y el aumento de la presión del tejido intersticial, no es posible llegar a las porciones centrales del tumor con construcciones de anticuerpos intactos. En contraste, los fragmentos de anticuerpos más pequeños muestran una rápida localización del tumor, penetran más profundamente en el tumor y también se eliminan relativamente rápido del torrente sanguíneo.

Sin embargo, muchos anticuerpos, incluidos scFv y otras construcciones, muestran efectos "en el tumor objetivo/desactivado", en los que la molécula es activa en las células no tumorales, causando efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser tóxicos. La presente invención está relacionada con nuevas construcciones que se activan selectivamente en presencia de proteasas tumorales.

IV. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0005] La presente invención proporciona varias composiciones de proteínas diferentes para el tratamiento del cáncer. Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona proteínas de "Formato 2" que comprenden, desde el N al C terminal: un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA); b) un primer enlazador de dominio; c) un dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3; d) un segundo enlazador de dominio; e) un segundo sdABD-TTA; f) un enlazador escindible (CL); g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio variable pseudo ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer dominio variable pseudo pesado; h) un tercer enlazador de dominio; yi) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

[0006] En otro aspecto, la invención proporciona proteínas de "Formato 1" que comprenden, desde el N- al C-terminal: a) un primer sdABD-TTA; b) un primer enlazador de dominio; c) un dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio pesado variable que comprende un

vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; ii) un enlazador escindible restringido (CCL); y iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3; d) un segundo enlazador de dominio; e) un segundo sdABD-TTA; f) un enlazador escindible (CL); g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio variable pseudo ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer dominio variable pseudo pesado; h) un tercer enlazador de dominio; yi) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona proteínas de "Formato 4" que comprenden, de N a C terminal: a) un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) ; b) un primer enlazador de dominio; c) un dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3; d) un enlazador escindible (CL); e) un segundo sdABD que se une a la albúmina sérica humana; f) un enlazador de dominio; g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio variable pseudo ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer dominio variable pseudo pesado; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

[0007] En otro aspecto de las proteínas de Formato 1, Formato 2 y Formato 4 enumeradas anteriormente, dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho dominio variable pseudo ligero es N-terminal a dicho dominio pesado pseudo pesado.

[0008] En otro aspecto de las proteínas de Formato 1, Formato 2 y Formato 4 enumeradas anteriormente, dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho dominio pesado pseudo variable es N-terminal a dicho dominio ligero pseudo variable.

[0009] En otro aspecto de las proteínas de Formato 1, Formato 2 y Formato 4 enumeradas

anteriormente, dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho dominio ligero pseudo variable es N-terminal a dicho dominio pesado pseudo variable.

[0010] En otro aspecto de las proteínas de Formato 1, Formato 2 y Formato 4 enumeradas anteriormente, dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho dominio pesado pseudo variable es N-terminal a dicho dominio ligero pseudo variable.

[0011] En un aspecto adicional, la invención proporciona proteínas de Formato 1 y 2 en las que dicho primer y segundo TTA son iguales.

[0012] En otro aspecto, la invención proporciona proteínas de Formato 1 y 2 en las que dicho primer y segundo TTA son diferentes.

[0013] En un aspecto adicional, la invención proporciona proteínas de Formato 1, 2 y 4 en las que dicho primer y segundo TTA se seleccionan de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3. Estas secuencias se pueden seleccionar del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

[0014] En otro aspecto, la invención proporciona proteínas de Formato 1, 2 y 4 en las que dicho dominio de extensión de la vida media tiene la SEQ ID NO: 45.

[0015] En un aspecto adicional, la invención proporciona proteínas de Formato 1, 2 y 4 en las que dicho enlazador escindible es escindido por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, meprina A, meprina B, catepsina S, catepsina K, catespina L, GranzimaB, uPA, Kallekriein7, matriptasa y trombina.

[0016] En otro aspecto, la invención proporciona una proteína seleccionada del grupo que consiste en Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431.

[0017] En un aspecto adicional, la invención proporciona ácidos nucleicos que codifican una proteína de Formato 1, Formato 2 o Formato 4 como se describe en el presente documento, así como vectores de expresión y células huésped que comprenden los ácidos nucleicos que codifican la proteína.

[0018] En otro aspecto, la invención proporciona métodos para fabricar las proteínas de la invención y métodos para tratar pacientes que los necesitan.

[0019] En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones que comprenden pares de proteínas de profármacos "Formato 3A", que comprenden: a) una primera proteína que

comprende, de N a C terminal: i) un primer sdABD-TTA; ii) un primer enlazador de dominio; iii) un pseudo dominio Fv que comprende, desde el N al C terminal: 1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; 2) un enlazador escindible; y 3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3; iv) un segundo enlazador de dominio; v) un sdABD-HSA; a) una primera segunda proteína que comprende, de N a C terminal: i) un tercer sdABD que se une a un antígeno objetivo tumoral humano; ii) un tercer enlazador de dominio; iii) un pseudo dominio Fv que comprende, desde el N a C terminal: 1) una cadena ligera variable que comprende una VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3; 2) un enlazador escindible; y 3) un primer pseudo dominio pesado variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3; iv) un cuarto enlazador de dominio; v) un sdABD-HSA; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo; en donde dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dichos primer y tercer sdABD se seleccionan del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

[0020] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden pares de proteínas de profármacos "Formato 3B", que comprenden a) una primera proteína que comprende, desde el N al C terminal: i) un primer sdABD-TTA; ii) un primer enlazador de dominio; iii) un segundo sdABD-TTA; iv) un segundo enlazador de dominio; iii) un pseudo dominio Fv que comprende, desde el N al C terminal: 1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; 2) un enlazador escindible; y 3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3; iv) un enlazador de tercer dominio; y v) un sdABD-HSA; a) una primera segunda proteína que comprende, de N a C terminal: i) un tercer sdABD-TTA; ii) un cuarto enlazador de dominio; iii) un cuarto sdABD-TTA; iv) un quinto enlazador de dominio; iii) un pseudo dominio Fv que comprende, desde el N a C terminal: 1) una cadena ligera variable que comprende una VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3; 2) un enlazador escindible; y 3) un primer pseudo dominio pesado variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3; iv) un sexto enlazador de dominio; v) un sdABD-HSA; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero

variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo.

[0021] En un aspecto adicional, las proteínas de Formato 3A y Formato 3B tienen sdABD-HSA que tienen SEQ IDNO:45.

[0022] En otro aspecto, las proteínas de Formato 3A y Formato 3B tienen sdABD-TTA que se une a un TTA seleccionado de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3. Los sdABD-TTA se pueden seleccionar del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ IDNO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

[0023] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones de ácido nucleico que comprenden primeros ácidos nucleicos que codifican los primeros miembros proteicos del par de profármacos y segundos ácidos nucleicos que codifican los segundos miembros proteicos de los pares, y vectores de expresión y células huésped que contienen el ácidos nucleicos.

V. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0024] La figura 1 representa el tipo de "Formato 1" de activación de proteasas de la presente invención, denominado en el presente documento "construcciones restringidas y escindibles" o "construcciones cc". En esta modalidad, una construcción representativa es Pro140: hay ABD para dos TTA (como se representa en la figura 1, ambos son iguales, aunque como se describe en el presente documento pueden ser diferentes). Tras la escisión, la construcción del profármaco se divide en tres componentes, uno que contiene un dominio α-TTA enlazado a través de un enlazador de dominio a un VH activo de αCD3, el segundo que contiene un dominio α-TTA enlazado a través de un enlazador de dominio a un VL activo de αCD3, y una pieza "sobrante" que comprende el dominio de extensión de vida media enlazado a los VH y VL inactivos. Los dos dominios variables activos son libres de asociarse para formar un dominio de unión funcional anti-CD3. Cabe señalar que en las modalidades de "Formato 1", el componente activo resultante es trivalente: existe una unión monovalente a CD3 y una unión bivalente al TTA, lo que produce una proteína de unión biespecífica, aunque en algunos casos esta trivalencia podría ser triespecífica, con unión monovalente a CD3, unión monovalente a un primer TTA y unión monovalente a un segundo TTA. La figura 1 también muestra un dominio de albúmina sérica antihumana (HSA) como un dominio de extensión de vida media, en muchas modalidades un sdABD como se define en el presente documento, aunque como se discute en el presente documento, esto es opcional y/o puede ser reemplazado por otros dominios de extensión de vida media; adicionalmente, el

dominio de extensión de vida media también puede ser N-terminal a la construcción o también interna. La figura 1 también tiene el VH y VL del Fv e iVH e iVL del pseudo Fv en un orden específico, por ejemplo desde el N al C terminal, VH-enlazador-VL (e iVL-enlazador-iVH) aunque, como apreciarán los expertos en la materia, estos pueden revertirse (VL-enlazador-VH e iVH-enlazador-iVL). Alternativamente, uno de estos Fvs puede estar en una orientación y el otro en la otra orientación, aunque la expresión de proteína en la orientación como se muestra aquí fue sorprendentemente más alta que las otras orientaciones.

[0025] La figura 2 representa el tipo de "Formato 2" de activación de proteasas de la presente invención, denominado en el presente documento como "construcciones restringidas, no escindibles", o "construcciones CNCL", también a veces denominadas en el presente documento como "construcciones de dimerización" como se discute aquí. Estas construcciones no se isomerizan como se discute aquí. Tras la escisión, dos construcciones de profármacos se dividen en cuatro componentes, dos dominios de extensión de vida media (en este caso, sdABD a HSA) enlazados a dos pseudo dominios (que pueden o no autoasociarse, dependiendo de la longitud de los enlazadores y las mutaciones inactivadoras), y dos radicales activos que se autoensamblan en un radical activo dimérico que contiene cuatro dominios anti-TTA (que pueden ser todos iguales o dos son iguales y los otros dos son diferentes). Cabe señalar que en las modalidades de "Formato 2", el componente activo resultante es hexavalente: hay unión bivalente a CD3 y unión cuadrivalente al TTA, lo que produce una proteína de unión biespecífica, aunque en algunos casos esta hexavalencia podría ser triespecífica, con unión bivalente a CD3, unión bivalente a un primer TTA y unión bivalente a un segundo TTA. La figura 2 también muestra un dominio de albúmina sérica antihumana (HSA) como un dominio de extensión de vida media, en muchas modalidades un sdABD como se define en el presente documento, aunque como se discute en el presente documento, esto es opcional y/o puede ser reemplazado por otros dominios de extensión de vida media; adicionalmente, el dominio de extensión de vida media también puede ser N-terminal a la construcción o también interna. La figura 2 también tiene el VH y VL del Fv e iVH e iVL del pseudo Fv en un orden específico, por ejemplo desde el N al C terminal, VH-enlazador-VL (e iVL-enlazador-iVH) aunque, como apreciarán los expertos en la materia, estos pueden revertirse (VL-enlazador-VH e iVH-enlazador-iVL). Alternativamente, uno de estos Fvs puede estar en una orientación y el otro en la otra orientación, aunque la expresión de proteína en la orientación como se muestra aquí fue sorprendentemente más alta que las otras orientaciones.

[0026] La figura 3A - figura 3B representan construcciones de tipo "Formato 3", a veces también denominadas " hemi-construcciones " o "hemi-COBRA™" como se describe aquí, ya que estas son dos cadenas de polipéptidos diferentes que juntas forman un MCE terapéutico como se

discute adicionalmente en este documento. En esta modalidad, las construcciones se entregan en pares, con el autoensamblaje intramolecular previo a la escisión que da como resultado dominios inactivos anti-CD3 Fv. Tras la escisión, se liberan los dominios variables inertes, y los dos dominios variables activos se ensamblan intermolecularmente para formar un dominio de unión activo anti-CD3. Los dos sdABD-TTA se unen al receptor correspondiente en la superficie de la célula tumoral, y la escisión se realiza mediante una proteasa. Esto permite el ensamblaje intermolecular, ya que las moléculas se mantienen físicamente en su lugar, lo que favorece el ensamblaje del dominio activo anti-CD3. Como anteriormente se mencionó para los Formatos 1 y 2, en esta modalidad, el orden de N a C terminal de los dominios variables puede invertirse o mezclarse también. Además, el sdABD (HSA) puede estar en el N o C terminal de cada hemi-construcción. Pro16 tiene el sdABD (HSA) en el C terminal y Pro17 lo tiene en el N terminal (consulte Pro19, SEQ IDNO: XX, tiene el sdABD (HSA) en el C terminal). La figura 3A muestra construcciones de Formato 3 con un solo dominio sdABD-TTA por hemi-construcción, y la figura 3B muestra construcciones de Formato 3 con dos sdABD-TTA por hemi-construcción, en un formato de "doble direccionamiento" o "hetero-direccionamiento". Tenga en cuenta que la figura 3B usa FOLR1 y EGFR como los dos TTA, pero también se pueden usar otras combinaciones como se describe aquí.

[0027] La figura 4 representa el tipo de construcciones de "Formato 4" que son similares a las construcciones de "Formato 2" pero que tienen un solo sdABD-TTA. La figura muestra el sdABD-TTA a EGFR, pero como apreciarán los expertos en la técnica, también se puede usar otro TTA. Tras la escisión, la construcción del profármaco se divide en dos componentes, un dominio de extensión de vida media (en este caso, sdABDs a HSA) unido a un pseudo Fv y un radical activo, que en presencia de un segundo radical activo de una molécula separada diferente, se autoensambla en un radical activo dimérico que contiene dos dominios anti-TTA. Debe observarse que en las modalidades de "Formato 4", el componente activo resultante es cuadrivalente: existe una unión bivalente a CD3 y una unión bivalente a TTA, que produce una proteína de unión biespecífica. La figura 4 también muestra un dominio de albúmina sérica antihumana (HSA) como un dominio de extensión de vida media, en muchas modalidades un sdABD (½) como se define en el presente documento, aunque como se discute en el presente documento, esto es opcional y/o puede ser reemplazado por otro dominios de extensión de vida media; adicionalmente, el dominio de extensión de vida media también puede ser N-terminal a la construcción o también interna. La figura 4 también tiene el VH y VL del Fv e iVH e iVL del pseudo Fv en un orden específico, por ejemplo desde el N al C terminal, VH-enlazador-VL (e iVL-enlazador-iVH) aunque, como apreciarán los expertos en la materia, estos pueden revertirse (VL-enlazador-VH e iVH-enlazador-

iVL). Alternativamente, uno de estos Fvs puede estar en una orientación y el otro en la otra orientación, aunque la expresión de proteína en la orientación como se muestra aquí fue sorprendentemente más alta que las otras orientaciones.

[0028] La figura 5A - figura 5G representan una serie de secuencias de la invención. Para dominios de unión a antígeno, las CDR están subrayadas. Como se describe más completamente en este documento, estos dominios se pueden ensamblar en una amplia variedad de configuraciones en la presente invención, incluidas las orientaciones de "Formato 1", "Formato 2", "Formato 3" y "Formato 4". Es de notar que la SEQ ID NO: 90 es escindida por MMP9 un poco más rápido que la SEQ ID NOs: 75 y 76, y la SEQ ID NO: 91 es escindida más lentamente que la SEQ ID NOs: 75 y 76.

[0029] La figura 6A - figura 6B representan una serie de sitios de escisión de proteasa adecuados. Como apreciarán los expertos en la técnica, estos sitios de escisión pueden usarse como enlazadores escindibles. En algunas modalidades, por ejemplo, cuando se requieren enlazadores escindibles más flexibles, puede haber aminoácidos adicionales (generalmente glicinas y serinas) que son uno o ambos terminales N y C a estos sitios de escisión.

[0030] La figura 7A - figura 7D representan algunos datos asociados con las estructuras "Formato 3" o "hemi-COBRA™". Esto muestra que las construcciones de Formato 3 se unen cooperativamente a CD3 después de la escisión por proteasa (en este caso, la proteasa EK, aunque se puede usar cualquiera de los sitios de escisión de proteasa descritos aquí y representados en la figura 5 y la figura 6) y crear un sitio de unión a CD3 , como se muestra en un análisis FACS intercalado.

[0031] La figura 8A - figura 8D muestra que la escisión de la proteasa activa de forma cooperativa la destrucción de células T de células objetivo EGFR+ con pares complementarios hemi-COBRA™. La figura 8A y la figura 8B muestran que las construcciones aisladas, pero escindidas con diferentes concentraciones de proteasa, no afectan la viabilidad de la célula objetivo. Sin embargo, la figura 8C muestra que, en combinación, en presencia de proteasa, la viabilidad de la célula objetivo disminuye significativamente. La figura 8D muestra el mecanismo general.

[0032] La figura 9 muestra algunos controles no objetivo para usar en los ensayos para probar la eficacia de las construcciones de Formato 1.

[0033] La figura 10A - figura 10F muestran que la generación de un dominio de unión a CD3 activo depende de la unión a objetivo de ambos "brazos", por ejemplo los dominios sdABD-TTA, uno de los cuales está en cada una de las dos construcciones. El ensayo TDCC se realizó como se describe en los ejemplos.

[0034] La figura 11 muestra el esquema de pares hemi-COBRA™ adecuados. "Mep" significa un

sitio de escisión de proteasa de meprina, "His-6" es una etiqueta como se describe más detalladamente en este documento, ST14 es un sitio de escisión de proteasa de matriptasa y "Thb" es un sitio de escisión de proteasa de trombina.

[0035] La figura 12A - figura 12C muestran los datos de TDCC asociados con las construcciones de la figura 11. La figura 12A muestra que la adición de pares hemi-COBRA precortados da como resultado la eficacia en las células OvCAR8, la figura 12B muestra que la adición de los pares hemi-COBRA pre-cortados dan como resultado eficacia en las células HCT116, y la figura 12C muestra que la adición de pares hemi-COBRA pre-cortados da como resultado la eficacia en las células LoVo, todas las cuales son líneas celulares cancerosas.

[0036] La figura 13A - figura 13B muestra que el enlazador MMP9 es estable in vivo. A los ratones NSG se les administró una dosis única de bolo intravenoso de Pro40 (MMP9 escindible), Pro74 (no escindible) a través de la vena de la cola a un nivel de dosis de 0.5 mg/kg. La solución de dosis para cada compuesto se preparó en un vehículo de ácido cítrico 25 mM, L-arginina 75 mM, NaCl 75 mM y sacarosa al 4%, pH 7.0. Se recolectaron dos muestras de sangre en tiempos preseleccionados de cada animal, una hacia el comienzo del estudio, recolectada por sangrado orbital o sangrado submandibular, y otra en el punto terminal por punción cardíaca. Los puntos de tiempo para la extracción de sangre fueron 0.083, 1, 6, 24, 72 y 168 h. Se preparó plasma a partir de cada muestra de sangre individual usando tubos EDTA K2. Las concentraciones se determinaron usando un ensayo de MSD con un MAb específico para el sdABD anti-HSA y se detectaron con el dominio extracelular EGFR.

[0037] La figura 14 representa los esquemas de las construcciones hemi-COBRA™ de Formato 3A utilizadas en los experimentos representados en la figura [[14]] 15. Pro51 es el control positivo, ya que está "siempre activado", ya que forma un activo anti-CD3 Fv. Pro98 es un control negativo, ya que su sdABD está dirigido contra la lisozima del huevo de gallina, que el tumor no expresa. Pro77 y Pro53 son el par de profármacos Formato 3A, que usan sdABD contra EGFR y un sitio de escisión MMP9. Pro74 y Pro72 son un par de Formato 3A de control negativo, ya que no tienen sitios de escisión.

[0038] La figura 15 muestra que las construcciones de Formato 1 funcionan para hacer retroceder tumores in vivo, usando dos líneas celulares tumorales diferentes implantadas en ratones usando los protocolos en los ejemplos. La actividad antitumoral con las construcciones hemi-COBRA (Pro77 y Pro53) dependía de la inclusión de los sdABD anti-EGFR y los enlazadores escindibles MMP9, junto con el Fv anti-CD3 activo.

[0039] La figura 16 muestra el esquema del formato de la próxima generación, una construcción de longitud completa que tiene dos dominios pseudo Fv con sitios escindibles entre ellos, como se

describe generalmente en el documento US 2018/0134789, incorporado aquí como referencia. Sin embargo, como se muestra en las siguientes figuras, esta construcción de longitud completa de primera generación no muestra muy buena condicionalidad, ya que puede isomerizarse para formar tanto una construcción activa como inactiva.

[0040] La figura 17 muestra que los pares de construcciones de Formato 3A en realidad muestran una mejor condicionalidad que las construcciones de longitud completa Pro100 de primera generación.

[0041] La figura 18 representa construcciones de longitud completa de primera generación adicionales que se probaron en la figura 19.

[0042] La figura 19 muestra que las construcciones de primera generación muestran una alta actividad incluso en el Formato sin escindir, por ejemplo, poca condicionalidad.

[0043] La figura 20 muestra que las construcciones de longitud completa de primera generación muestran dos picos de monómero en la SEC analítica.

[0044] La figura 21 muestra el esquema de la razón de la actividad no escindida, que es que las construcciones de primera generación de longitud completa se isomerizan para formar dos conformaciones, una que está inactiva ya que no se forma un Fv anti-CD3 activo (el "scFv bivalente"), y el otro que está activo en ausencia de proteasa, un tipo de configuración de "diacuerpo de cadena única". Ver PEDS 23 (8): 667-677 (2010).

[0045] La figura 22 muestra los resultados de un ensayo TDCC, realizado a 37°C durante 2 días, con las construcciones de cadena única de primera generación. Los resultados muestran que las construcciones sin cortar muestran una fuerte matanza. Estos resultados llevaron a la generación de las construcciones de Formato 1.

[0046] La figura 23A - figura 23G muestran construcciones de Formato 1 usadas en la invención. Como apreciarán los expertos en la técnica y se describirán aquí, estos se representan con un radical de direccionamiento sdABD-EGFR, aunque pueden usarse sdABD para otros TTA.

[0047] La figura 24 muestra que las construcciones de Formato 1 (Pro140 en este caso) forman un isómero único que es estable a 37°C.

[0048] La figura 25 representa que las construcciones de Formato 1 tienen una unión muy baja al CD3 humano en el formato no escindido, medido por un ensayo Octet. La línea superior es Pro120, la línea central es Pro51 (el control positivo) y las líneas inferiores son Pro140 mantenidas a 4°C o 37°C durante 3 días.

[0049] La figura26 representa de manera similar que las construcciones de Formato 1 tienen una actividad TDCC muy baja en la forma no escindida.

[0050] La figura 27 representa una construcción específico de Formato 1, Pro140, usado en

pruebas in vivo, usando sdABD-EGFR como radicales de direccionamiento y un sitio de escisión MMP9.

[0051] La figura 28A - figura 28B muestran la regresión tumoral usando una construcción de Formato 1.

[0052] La figura 29 representa que debido al sitio de escisión en el Fv restringido, se pueden generar varios fragmentos diferentes: un fragmento parcialmente escindido y el fragmento completamente escindido. Sorprendentemente, el formato parcialmente dividido es más activo que el formato completamente dividido, lo que lleva a la generación del Formato 2.

[0053] La figura 30 muestra una serie de esquemas de Formato 2, todos los cuales usan dominios de direccionamiento sdABD-EGFR, aunque como se describe en este documento y se enumera en las secuencias, se pueden usar sdABD a otros TTA. Pro51 y Pro201 son controles positivos (en una configuración "hemi" activa), y Pro214 es un control negativo de longitud completa, ya que no hay un sitio de escisión.

[0054] La figura 31 muestra la actividad de TDCC de la construcción de Formato 2 Pro187, que usa un sitio de escisión de meprina. Pro187 en el ensayo TDCC fue 1200 veces más activo cuando se agregó previamente escindido que cuando se agregó sin escindir. El Pro187 previamente escindido demostró actividad que cayó entre los controles positivos Pro51 y Pro201. El Pro187 sin escindir demostró una actividad similar a Pro214, que no contiene un enlazador escindible por proteasa.

[0055] La figura 32 muestra la actividad de TDCC de la construcción de Formato 2 Pro186, que usa n sitio de escisión MMP9. Pro186 en el ensayo de TDCC fue 18 veces más activo cuando se agregó previamente escindido que cuando se agregó sin escindir. El Pro186 previamente escindido demostró actividad que cayó entre los controles positivos Pro51 y Pro201. El Pro186 sin escindir demostró más actividad que Pro214, que no contiene un enlazador escindible por proteasa.

[0056] La figura 33 representa que la construcción Pro186 se une a células que tienen diferentes niveles de receptores EGFR, con células CHO que no expresan EGFR en la superficie celular. Pro186 satura las células que expresan diferentes niveles de EGFR a concentraciones similares de COBRA.

[0057] La figura 34 muestra los esquemas de las construcciones de Formato 2 usadas en los estudios in vivo de la figura 35, todos los cuales usan dominios de direccionamiento sdABD-EGFR.

[0058] La figura 35 muestra que el constructo de Formato 2 Pro186 es altamente eficaz en ambas concentraciones, y mejor que el constructo de Formato 1 Pro140 a la concentración más baja.

[0059] La figura 36 representa una serie de construcciones de Formato 2 basadas en Pro186 pero

con diferentes sitios de escisión de proteasa. Si bien todas estas construcciones utilizan sdABD-EGFR para ambos dominios de direccionamiento, se pueden usar otros sdABD para diferentes TTA, que pueden ser iguales o diferentes. Es decir, se pueden hacer tanto el homo-direccionamiento (ambas dirigidos a los sdABD al mismo TTA) como el hetero-direccionamiento (una sdABD a un primer TTA y la otra a un TTA diferente).

[0060] La figura 37 representa los esquemas para diferentes construcciones de Formato 2 que varían la longitud del enlazador entre los dominios Fv. Estos se muestran usando un sitio de escisión MMP9, aunque otros se pueden usar como se describe en este documento. Del mismo modo, si bien todas estas construcciones utilizan sdABD-EGFR para ambos dominios de direccionamiento, se pueden usar otros sdABD para diferentes TTA, que pueden ser iguales o diferentes.

[0061] La figura 38 muestra que la longitud del enlazador para el pseudo Fv se puede variar, por ejemplo que una construcción de Formato 2 con un enlazador corto entre el Fv activo ("activo corto") con un enlazador más largo entre el pseudo Fv ("inactivo largo") exhibe una actividad similar a un "activo corto" con un "inactivo corto". Por lo tanto, la condicionalidad de la construcción COBRA no depende de que los enlazadores scFv activos e inactivos estén restringidos; siempre y cuando uno de ellos esté restringido, el plegado de diacuerpos de cadena sencilla parece preferirse al plegado bivalente de scFv.

[0062] La figura 39 muestra que la longitud del enlazador para el Fv activo se puede variar, por ejemplo que las construcciones de Formato 2 con "activo largo" y "inactivo corto" se comportan de manera similar a una construcción "activo corto" y "inactivo corto". Por lo tanto, la condicionalidad de la construcción COBRA no depende de que los enlazadores scFv activos e inactivos estén restringidos; siempre y cuando uno de ellos esté restringido, el plegado de diacuerpos de cadena sencilla parece preferirse al plegado bivalente de scFv.

[0063] La figura 40A - figura 40C muestran los esquemas para varias construcciones diferentes. Pro188 es una construcción de Formato 1 que es similar a Pro140 excepto con un enlazador largo (16mer) en el pseudo Fv. Pro189 y Pro190 (construcciones de Formato 2) son similares a Pro186 y Pro187, excepto con un enlazador largo (16mer) en el pseudo dominio Fv. Pro191 y Pro192 (también construcciones de Formato 2) son similares a Pro189 y Pro190, excepto que tienen un sitio de escisión adicional aguas arriba del sdABD (1/2). Pro193 (Formato 4) tiene un único dominio de direccionamiento EGFR, el iVH y el iVL reorganizados para estar en orden inverso, y un sitio de escisión adicional aguas arriba del sdABD (1/2). Pro195 es una construcción de Formato 2 similar a Pro186, con dominios de direccionamiento que se unen al mismo TTA, EGFR, pero a diferentes epítopos. Pro196, Pro197 y Pro198 son construcciones de Formato 2 con dominios variables

reorganizados.

[0064] La figura 41 representa el hecho de que diferentes clones de sdABD dirigidos a FOLR1 humano muestran destrucción diferencial. Una construcción de tipo Pro22 (Pro51 con una secuencia FLAG en lugar de una NCL) que se une a FOLR1 humano se comparó con una construcción Pro22-EGFR contra varias familias de líneas celulares.

[0065] La figura 42 representa los esquemas para cuatro construcciones sdABD-FOLR1, incluido el uso del control positivo Pro201 usando sdABD-EGFR2 (con dos moléculas que se asocian intermolecularmente para formar dos Fvs activos contra CD3) y dos artículos de prueba de Formato 2, Pro311, usando el h77.2 sdABD y Pro312 usando el h59.3 sdABD, así como dos controles negativos, Pro299, usando el h77.2 sdABD y Pro303 usando el h59.3 sdABD.

[0066] La figura 43 representa los esquemas de las construcciones de Formato 2 para el diseño in vivo de FOLR/MMP9.

[0067] La figura 44 muestra la eficacia de la construcción Pro312 in vivo, y demuestra que el enlazador divisible MMP9 es necesario para la actividad antitumoral.

[0068] La figura 45 representa los esquemas de algunos Formatos que usan sdABDs para B7H3 humano (sdABD-B7H3), incluido Pro244, el control positivo (que usa sdABD-B7H3 (hF7) (con dos moléculas que se asocian intermolecularmente para formar dos Fvs activos contra CD3) y dos artículos de prueba de Formato 2, Pro225, una construcción de Formato 2 y Pro295, el control negativo que carece de un sitio de escisión.

[0069] La figura 46 muestra que Pro225 tiene una gran condicionalidad en comparación con el control, Pro295.

[0070] La figura 47 muestra que una construcción de Formato 2 de usar un enlazador de meprina, Pro373, muestra una gran condicionalidad en comparación con Pro295.

[0071] La figura 48 representa una serie de construcciones sdABD-B7H3 (usando la secuencia hF12), que muestra el control positivo Pro51 usando sdABD-EGFR, el control positivo Pro244 usando sdABD-hF12 B7H3, la construcción de prueba, Pro226 y el control negativo Pro296 sin un sitio de escisión.

[0072] La figura 49 muestra la buena condicionalidad de la construcción Pro226 en un ensayo TDCC.

[0073] La figura 50 muestra la humanización de sdABD a EpCAM humana.

[0074] La figura 51 muestra los esquemas de varios Formatos: Pro22hVIB13 y Pro205 son controles positivos, Pro199 es una construcción de Formato 2 y Pro175 es el control negativo.

[0075] La figura 52 muestra la actividad TDCC de las construcciones sdABD-EpCAM, mostrando una buena condicionalidad.

[0076] La figura 53A - figura 53B muestra la actividad de TDCC de la construcción sdABD-EpCAM Pro199, mostrando una buena condicionalidad en los modelos celulares HT29 y LoVo.

[0077] La figura 54A - figura 54B muestra la actividad de TDCC de la construcción sdABD-EpCAM Pro200, mostrando una buena condicionalidad en los modelos celulares HT29 y LoVo.

[0078] La figura 55 muestra un esquema de Pro255, que usa dos sdABD-TTA diferentes, uno para EGFR (sdABD-EGFR) y el otro para EpCAM (sdABD-EpCAM), en comparación con Pro199, con dos sdABD de EpCAM duales. A veces se hace referencia en este documento a construcciones de "hetero-direccionamiento", en este caso, una construcción de Formato 2.

[0079] La figura 56 muestra que la molécula de doble objetivo Pro255 con un sitio de escisión MMP9 muestra buena condicionalidad.

[0080] La figura 57A - figura 57D muestra los resultados de experimentos en tres tipos de células diferentes. Primero, se crearon transfectantes Raji con niveles de expresión similares de EpCAM, EGFR y EpCAM + EGFR (datos no mostrados). Luego, Pro255, que se dirige tanto a EpCAM como a EGFR, se probó en ensayos TDCC utilizando cada tipo de célula. La figura 57A muestra la línea Raji parental, que no expresa ninguno de los receptores. La figura 57B muestra la condicionalidad en la línea EpCAM. La figura 57C muestra la condicionalidad en la línea EGRF. La figura 57D muestra la condicionalidad en la línea EpCAM/EGFR.

[0081] La figura 58representa los esquemas de una construcción de Formato 4, Pro258.

[0082] La figura 59A - figura 59B muestra que Pro258 es condicional tanto en FBS como en suero humano. La condicionalidad del enlazador MMP9 se subestima debido a la actividad MMP9 en el cultivo. Curiosamente, la actividad de Pro51 TDCC se inhibe por la unión de HSA, mientras que la actividad de Pro258 TDCC es similar a Pro51 en presencia de HSA. Finalmente, la condicionalidad Pro258 se ve algo mejorada en presencia de HSA por 6X.

[0083] La figura 60A -figura 60C muestra la escisión del sustrato MMP9 por otras MMP.

[0084] La figura 61A - figura 61B muestra algunas de las construcciones ejemplares y sus formatos.

[0085] La figura 62A - figura 62U muestra varias secuencias de la invención, aunque también se encuentran muchas secuencias adicionales en el listado de secuencias. Las CDR están subrayadas y en negrita, los enlazadores están doblemente subrayados (con los enlazadores escindibles en cursiva y doblemente subrayados) y las separaciones de dominios se indican con "/". Todas las etiquetas His6 son opcionales, ya que pueden usarse para reducir la inmunogenicidad en humanos así como también etiquetas de purificación.

VI. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A. Introducción

[0086] La presente invención se dirige a métodos para reducir la toxicidad y los efectos secundarios de los anticuerpos biespecíficos (incluidas las proteínas funcionales similares a los anticuerpos) que se unen a objetivos fisiológicos importantes tales como CD3 y antígenos tumorales. Muchas proteínas de unión a antígeno, como los anticuerpos, pueden tener efectos secundarios significativos fuera del objetivo y, por lo tanto, solo es necesario activar las capacidades de unión de una molécula terapéutica en la vecindad del tejido de la enfermedad, para evitar interacciones fuera del objetivo. Por consiguiente, la presente invención se dirige a proteínas multivalentes condicionalmente efectivas ("MCE") que tienen varios dominios de proteínas funcionales. En general, uno de estos dominios es un dominio de unión a antígeno (ABD) que se unirá a un antígeno tumoral objetivo (TTA), y otro es un ABD que se unirá a un antígeno de células T como el CD3 bajo ciertas condiciones. Además, las proteínas MCE también incluyen uno o más sitios de escisión de proteasas. Es decir, las moléculas terapéuticas se hacen en un Formato similar a "profármaco", en el que el dominio de unión a CD3 está inactivo hasta que se expone a un entorno tumoral. El ambiente del tumor contiene proteasas, de modo que al exponerse a la proteasa, el profármaco se escinde y se vuelve activo.

[0087] En general, esto se logra aquí mediante el uso de proteínas que incluyen un dominio pesado variable "pseudo" y un dominio ligero variable "pseudo" dirigido al antígeno de células T tal como CD3, que restringe los Fv CD3 del MCE en un formato inactivo como se discute aquí. A medida que el TTA apunta al MCE en la proximidad del tumor, el MCE queda expuesto a la proteasa. Tras la escisión, el dominio pesado variable activo y el dominio ligero activo ahora pueden emparejarse para formar uno o más ABD activos a CD3 y así reclutar células T para el tumor, dando como resultado del tratamiento.

[0088] En general, el dominio de unión a CD3 ("Fv") está en un formato restringido, en el que el enlazador entre el dominio pesado de la variable activa y el dominio ligero de la variable activa que tradicionalmente forman un Fv es demasiado corto para permitir las dos variables activas dominios para unirse entre sí; esto se conoce como "enlazador restringido"; estos pueden ser restringidos y divisibles (CCL, como se usa en el Formato 1) o restringidos y no divisibles (CNCL, como se usan en el Formato 2). Más bien, en el formato de profármaco (por ejemplo, sin escindir), el polipéptido profármaco también comprende un "dominio pseudo Fv". El pseudo dominio Fv comprende un dominio variable pesado y ligero, con regiones marco estándar, pero CDR "inertes" o "inactivos". El pseudo dominio Fv también tiene un enlazador restringido entre los dominios variable pesado inactivo y variable ligero inactivo. Dado que ni los dominios Fv ni pseudo Fv pueden

autoensamblarse debido a las restricciones estéricas, existe un ensamblaje intramolecular que empareja aVL con iVH y aVH con iVL, debido a la afinidad de las regiones marco de cada uno. Sin embargo, debido a las CDR "inertes" del pseudo dominio, los ABD resultantes no se unirán a CD3, evitando así toxicidades fuera del objetivo. Sin embargo, en presencia de proteasas que están dentro o cerca del tumor, la construcción del profármaco se escinde de tal manera que el dominio pseudo-Fv se libera de la superficie y, por lo tanto, permite que los dominios ligeros variables y pesados variables "reales" se asocien intermolecularmente (por ejemplo dos construcciones escindidas se unen), lo que desencadena la unión activa de CD3 y la eficacia tumoral resultante. Estas construcciones se denominan generalmente en el presente documento como construcciones de activación redirigidas biespecíficas convencionales, o "COBRAs™". La estabilidad del ensamblaje intramolecular se muestra mediante los experimentos de condicionalidad en el presente documento, en los que, en ausencia de proteasa, las construcciones sin escindir no tienen actividad (por ejemplo, no se forma un dominio de unión a CD3 activo).

[0089] Curiosamente, para facilitar la descripción, si bien todas estas construcciones se denominan en el presente documento "restringidas", el trabajo adicional muestra que el ensamblaje intramolecular se ve favorecido incluso si uno de los dominios Fv no está restringido, por ejemplo uno de los dominios puede tener un enlazador más largo y flexible. Es decir, como se muestra en la figura 36, figura 37 y figura 38, el ensamblaje intramolecular todavía ocurre (por ejemplo, las construcciones sin escindir están inactivas en ausencia de escisión de proteasa) si solo uno de los dominios Fv, ya sea el que tiene un VL y VH activos , o el dominio pseudo Fv, está restringido. Sin embargo, en los sistemas actuales, cuando ambos enlazadores están restringidos, la proteína tiene una mejor expresión. Sin embargo, como apreciarán los expertos en la materia, cualquiera de las construcciones de Formato 1, Formato 2 o Formato 4 en el presente documento puede tener uno de estos dominios Fv con un enlazador "sin restricciones" o "flexible". Para facilitar la referencia, las construcciones se muestran con ambos dominios Fv en un Formato restringido.

[0090] Las construcciones y formatos de la invención son variaciones sobre las invenciones descritas en el documento WO2017/156178, incorporadas expresamente por referencia en su totalidad. Como se muestra en la figura 20, las construcciones anteriores tienen la capacidad de isomerizarse debido a la presencia de dos conjuntos de dominios VH y VL en un polipéptido único, formando un scFv bivalente y un diacuerpo de cadena única. Incluso después de la purificación de cada isoforma, la construcción bivalente puede alcanzar el equilibrio con la isoforma del diacuerpo. Como el diacuerpo de cadena sencilla tiene la capacidad de unirse a CD3 en ausencia de escisión de proteasa, la utilidad de la construcción disminuye.

[0091] Para resolver este problema, la presente invención proporciona cuatro tipos separados de construcciones para lograr esta activación condicional. La activación del profármaco puede ocurrir en una de cuatro formas generales, como se muestra generalmente en las figuras. En la figura 1, se muestra un mecanismo de "Formato 1". En esta modalidad, la construcción del profármaco tiene dos sitios de escisión: uno entre los dominios VH y vl del Fv restringido, liberando así los dos dominios variables para asociar, y un segundo en un sitio que libera el dominio pseudo Fv de la construcción del profármaco, dejando dos moléculas que se asocian debido al autoensamblaje innato de los dominios variables pesado y variable, cada uno con un dominio de unión a antígeno a un antígeno tumoral, permitiendo así el reclutamiento de células T al sitio del tumor.

[0092] En una modalidad alternativa, la construcción del profármaco se muestra en la figura 2, un mecanismo de "Formato 2". En esta modalidad, el enlazador de dominio entre las cadenas pesadas activas y ligeras variables activas es un enlazador restringido pero no escindible ("CNCL"). En el formato de profármaco, los VH y VL inactivos del pseudo dominio Fv restringido se asocian con el VH y VL del dominio Fv restringido, de modo que no hay enlace CD3. Sin embargo, una vez que ocurre la escisión en el entorno del tumor, dos proteínas activadas diferentes, cada una de las cuales comprende un dominio pesado y ligero variable activo, se asocian para formar dos dominios de unión anti-CD3.

[0093] Además de los formatos COBRA de "proteína de cadena única" discutidos anteriormente, donde todos los componentes están contenidos en una secuencia de aminoácidos única, también hay construcciones que se basan en dos proteínas "hemi-COBRA", que actúan en pares, como se muestra en la figura 3. En esta modalidad, cada proteína tiene un dominio variable activo y uno inerte separado por un sitio de escisión de proteasa. Cada molécula contiene un dominio de unión a TTA, de modo que cuando las moléculas se unen a la TTA y se exponen a la proteasa tumoral, los dominios inertes se separan y los dos dominios variables activos se auto-ensamblan para formar un dominio de unión anti-CD3.

[0094] Además, la invención proporciona también construcciones de "Formato 4", como se representa en la figura 4. Estos son similares a los diseños de "Formato 2", excepto que se usa un único ABD a un TTA, de modo que al escindir, dos de las moléculas pro-fármaco ahora forman una construcción biespecífica tetravalente que contiene dos dominios activos anti-CD3, como se describe más adelante.

[0095] Por consiguiente, los formatos y construcciones de la invención encuentran uso en el tratamiento de la enfermedad.

B. Definiciones

[0096] Para que la solicitud pueda entenderse más completamente, a continuación se exponen varias definiciones. Dichas definiciones están destinadas a abarcar equivalentes gramaticales.

[0097] Por "aminoácido" e "identidad de aminoácidos", como se usa en el presente documento, se entiende uno de los 20 aminoácidos naturales o cualquier análogo no natural que pueda estar presente en una posición específica y definida. En muchas modalidades, "aminoácido" significa uno de los 20 aminoácidos naturales. Por "proteína" en el presente documento se entiende al menos dos aminoácidos unidos covalentemente, que incluyen proteínas, polipéptidos, oligopéptidos y péptidos.

[0098] Por "modificación de aminoácidos" en el presente documento se entiende una sustitución, inserción y/o eliminación de aminoácidos en una secuencia de polipéptidos o una alteración a un radical químicamente unido a una proteína. Por ejemplo, una modificación puede ser una estructura alterada de carbohidratos o PEG unida a una proteína. Para mayor claridad, a menos que se indique lo contrario, la modificación de aminoácidos es siempre un aminoácido codificado por ADN, por ejemplo los 20 aminoácidos que tienen codones en el ADN y el ARN. La modificación de aminoácidos preferida en el presente documento es una sustitución.

[0099] Por "sustitución de aminoácidos" o "sustitución" en el presente documento se entiende el reemplazo de un aminoácido en una posición particular en una secuencia de polipéptidos parental con un aminoácido diferente. En particular, en algunas modalidades, la sustitución es por un aminoácido que no se produce naturalmente en la posición particular, o que no se produce naturalmente dentro del organismo o en ningún organismo. Para mayor claridad, una proteína que ha sido diseñada para cambiar la secuencia de codificación de ácido nucleico pero no cambiar el aminoácido inicial (por ejemplo, el intercambio de CGG (que codifica arginina) a CGA (que todavía codifica arginina) para aumentar los niveles de expresión del organismo huésped) no es una "sustitución de aminoácidos"; es decir, a pesar de la creación de un nuevo gen que codifica la misma proteína, si la proteína tiene el mismo aminoácido en la posición particular con la que comenzó, no es una sustitución de aminoácidos.

[0100] Por "inserción de aminoácidos" o "inserción" como se usa en el presente documento se entiende la adición de una secuencia de aminoácidos en una posición particular en una secuencia de polipéptidos parental.

[0101] Por "deleción de aminoácidos" o "deleción" como se usa en el presente documento se entiende la eliminación de una secuencia de aminoácidos en una posición particular en una secuencia de polipéptidos parental.

[0102] Los polipéptidos de la invención se unen específicamente a CD3 y antígenos tumorales objetivo (TTA) tales como receptores de células objetivo, como se describe aquí. "Unión

específica" o "se une específicamente a" o es "específica para" un antígeno particular o un epítopo significa unión que es mediblemente diferente de una interacción no específica. La unión específica se puede medir, por ejemplo, determinando la unión de una molécula en comparación con la unión de una molécula de control, que generalmente es una molécula de estructura similar que no tiene actividad de unión. Por ejemplo, la unión específica se puede determinar mediante la competencia con una molécula de control que es similar al objetivo.

[0103] La unión específica para un antígeno particular o un epítopo puede exhibirse, por ejemplo, por un anticuerpo que tiene una KD para un antígeno o epítopo de al menos alrededor de 10^{-4} M, al menos alrededor de 10^{-5} M, al menos alrededor de 10^{-6} M, al menos alrededor de 10^{-7} M, al menos alrededor de 10^{-8} M, al menos alrededor de 10^{-9} M, alternativamente al menos alrededor de 10^{-10} M, al menos alrededor de 10^{-11} M, al menos alrededor de 10^{-12} M, o mayor, donde KD se refiere a una tasa de disociación de una interacción particular antígeno-anticuerpo. Típicamente, un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno tendrá una KD que es 20, 50, 100, 500, 1000, 5,000, 10,000 o más veces mayor para una molécula de control en relación con el antígeno o epítopo.

[0104] Además, la unión específica para un antígeno particular o un epítopo puede exhibirse, por ejemplo, por un anticuerpo que tiene un KA o Ka para un antígeno o epítopo de al menos 20, 50, 100, 500, 1000-, 5,000-, 10,000- o más veces mayor para el epítopo en relación con un control, donde KA o Ka se refieren a una tasa de asociación de una interacción particular antígeno-anticuerpo. La afinidad de unión se mide generalmente usando un ensayo Biacore u Octet como se conoce en la técnica.

[0105] Por "polipéptido original" o "polipéptido precursor" (incluyendo el principal o precursores Fc) como se usa en el presente documento se entiende un polipéptido que se modifica posteriormente para generar una variante. Dicho polipéptido original puede ser un polipéptido natural, o una versión variada o modificada por ingeniería genética de un polipéptido natural. El polipéptido original puede referirse al propio polipéptido, las composiciones que comprenden el polipéptido original o la secuencia de aminoácidos que lo codifica. Por consiguiente, por "polipéptido Fc original" como se usa en el presente documento se entiende un polipéptido Fc no modificado que se modifica para generar una variante, y por "anticuerpo primario" como se usa en el presente documento se entiende un anticuerpo no modificado que se modifica para generar un anticuerpo variante.

[0106] Por "posición" como se usa en el presente documento se entiende una ubicación en la secuencia de una proteína. Las posiciones pueden numerarse secuencialmente o según un formato establecido, por ejemplo, el índice de la UE para la numeración de anticuerpos.

[0107] Por "antígeno objetivo", como se usa en el presente documento, se entiende la molécula que se une específicamente por la región variable de un anticuerpo dado. Un antígeno objetivo puede ser una proteína, carbohidrato, lípido u otro compuesto químico. En este documento se describe una gama de antígenos objetivo ejemplares adecuados.

[0108] Por "célula objetivo", como se usa en el presente documento, se entiende una célula que expresa un antígeno objetivo. Generalmente, para los fines de la invención, las células objetivo son células tumorales que expresan TTA o células T que expresan el antígeno CD3.

[0109] Por "Fv" o "dominio Fv" o "región Fv", como se usa en este documento, se entiende un polipéptido que comprende los dominios VL y VH de un dominio de unión a antígeno, generalmente de un anticuerpo. Los dominios Fv generalmente forman un "dominio de unión a antígeno" o "ABD" como se describe aquí, si contienen dominios VH y VL activos (aunque en algunos casos, se utiliza un Fv que contiene un enlazador restringido, de modo que no se forma un ABD activo antes de la escisión). Como se discute a continuación, los dominios Fv se pueden organizar de varias maneras en la presente invención, y pueden ser "activos" o "inactivos", como en un formato scFv, un formato Fv restringido, un pseudo formato Fv, etc. Debe entenderse que en la presente invención, en algunos casos, un dominio Fv está formado por un dominio VH y VL en una única cadena de polipéptidos, como se muestra en la figura 1 y la figura 2, pero con un enlazador restringido tal que un ABD intramolecular no puede ser formado. En estas modalidades, es después de la escisión que se forman dos ABD activos. En algunos casos, un dominio Fv está formado por un dominio VH y un dominio VL, uno de los cuales es inerte, de modo que solo después de la escisión se forma un ABD intermolecular. Como se discute a continuación, los dominios Fv se pueden organizar de varias maneras en la presente invención, y pueden ser "activos" o "inactivos", como en un Formato scFv, un Formato Fv restringido, un Formato pseudo Fv, etc. Además, como se describe aquí, los dominios Fv que contienen VH y VL pueden ser/formar ABD, y otros ABD que no contienen dominios VH y VL pueden formarse usando sdABD.

[0110] Por "dominio variable" en el presente documento se entiende la región de una inmunoglobulina que comprende uno o más dominios Ig sustancialmente codificados por cualquiera de los genes Vκ, Vλ y/o VH que forman la inmunoglobulina de cadena pesada, kappa y lambda. loci genéticos respectivamente. En algunos casos, se puede usar un único dominio variable, como un sdFv (también denominado en este documento sdABD).

[0111] En las modalidades que utilizan dominios variables pesado (VH) y variable ligero (VL), cada VH y VL está compuesto por tres regiones hipervariables ("regiones determinantes complementarias", "CDR") y cuatro "regiones marco", o " FR ", dispuestos desde el extremo amino al terminal carboxilo en el siguiente orden: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Por lo tanto, el

dominio VH tiene la estructura vhFR1-vhCDR1-vhFR2-vhCDR2-vhFR3-vhCDR3-vhFR4 y el dominio VL tiene la estructura vlFR1-vlCDR1-vlFR2-vlCDR2-vlFR3-vlCDR3-vlFR4. Como se describe más completamente en este documento, las regiones vhFR y las regiones vlFR se autoensamblan para formar dominios Fv. En general, en los formatos de profármacos de la invención, existen "dominios Fv restringidos" en los que los dominios VH y VL no pueden autoasociarse, y " pseudo dominios Fv" para los cuales las CDR no forman dominios de unión a antígeno cuando se autoasocian.

[0112] Las regiones hipervariables confieren especificidad de unión al antígeno y generalmente abarcan residuos de aminoácidos de aproximadamente los residuos de aminoácidos 24-34 (LCDR1; "L" denota cadena ligera), 50-56 (LCDR2) y 89-97 (LCDR3) en el región variable de la cadena ligera y alrededor de aproximadamente 31-35B (HCDR1; "H" denota cadena pesada), 50-65 (HCDR2) y 95-102 (HCDR3) en la región variable de la cadena pesada; Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5ª ed. Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland (1991) y/o aquellos residuos que forman un bucle hipervariable (por ejemplo, residuos 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) y 91-96 (LCDR3) en el región variable de la cadena ligera y 26-32 (HCDR1), 53-55 (HCDR2) y 96-101 (HCDR3) en la región variable de la cadena pesada; Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917. Las CDR específicas de la invención se describen a continuación.

[0113] Como apreciarán los expertos en la técnica, la numeración y colocación exactas de los CDR pueden ser diferentes entre los diferentes sistemas de numeración. Sin embargo, debe entenderse que la descripción de una secuencia variable pesada y/o variable ligera incluye la descripción de las CDR asociadas (inherentes). Por consiguiente, la descripción de cada región pesada variable es una descripción de los vhCDR (por ejemplo, vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3) y la descripción de cada región ligera variable es una descripción de los vlCDR (por ejemplo, vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3).

[0114] Una comparación útil de la numeración de CDR es la siguiente, ver Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol 27 (1): 55-77 (2003):

CUADRO 1

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contacto
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

[0115] En toda la presente especificación, el sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en el dominio variable (aproximadamente, los residuos 1-107 de la región variable de la cadena ligera y los residuos 1-113 de la región variable de la cadena pesada) y el sistema de numeración de la UE para las regiones Fc (por ejemplo, Kabat et al., supra (1991)).

[0116] La presente invención proporciona un gran número de diferentes conjuntos de CDR. En este caso, un "conjunto completo de CDR" en el contexto del componente anti-CD3 comprende las tres CDR ligeras variables y tres pesadas variables, por ejemplo un vlCDR1, vlCDR2, vlCDR3, vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3. Como apreciarán los expertos en la técnica, cada conjunto de CDR, las CDR VH y VL, pueden unirse a antígenos, tanto individualmente como en conjunto. Por ejemplo, en dominios Fv restringidos, los vhCDR pueden unirse, por ejemplo, a CD3 y los vlCDR pueden unirse a CD3, pero en el formato restringido no pueden unirse a CD3.

[0117] En el contexto de un dominio único ABD ("sdABD") tal como se usa generalmente en este documento para unirse a antígenos tumorales objetivo (TTA), un conjunto de CDR es solo tres CDR; a veces se hace referencia a ellos en la técnica como dominios "VHH".

[0118] Estas CDR pueden ser parte de un dominio ligero variable o pesado variable más grande, respetuosamente. Además, como se describe más completamente en este documento, los dominios variables pesado y variable pueden estar en cadenas de polipéptidos separadas o en una cadena de polipéptidos única en el caso de secuencias scFv, dependiendo del formato y configuración de los restos en el presente documento.

[0119] Las CDR contribuyen a la formación de los sitios de unión al antígeno, o más específicamente, de unión al epítopo. "Epítopo" se refiere a un determinante que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en las regiones variables conocidas como paratopo. Los epítopos son agrupaciones de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y generalmente tienen características estructurales específicas, así como características de carga específicas. Un solo antígeno puede tener más de un epítopo.

[0120] El epítopo puede comprender residuos de aminoácidos directamente implicados en la unión (también llamado componente inmunodominante del epítopo) y otros residuos de aminoácidos, que no están directamente implicados en la unión, tales como residuos de aminoácidos que están efectivamente bloqueados por el péptido de unión a antígeno específico; en otras palabras, el residuo de aminoácido está dentro de la huella del péptido de unión al antígeno específico.

[0121] Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional es producido por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es uno producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. Los epítopos conformacionales y no conformacionales pueden distinguirse porque la unión al primero pero no al último se pierde en presencia de disolventes desnaturalizantes.

[0122] Un epítopo típicamente incluye al menos 3, y más habitualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única. Los anticuerpos que reconocen el mismo epítopo pueden verificarse en un inmunoensayo simple que muestra la capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión de otro anticuerpo a un antígeno objetivo, por ejemplo "clasificación". Como se describe a continuación, la invención no solo incluye los dominios y anticuerpos de unión al antígeno enumerados aquí, sino también aquellos que compiten por la unión con los epítopos unidos por los dominios de unión al antígeno enumerados.

[0123] Los dominios variables pesados y variables ligeros de la invención pueden ser "activos" o "inactivos".

[0124] Como se usa en este documento, "VH inactivo" ("iVH") y "VL inactivo" ("iVL") se refieren a componentes de un dominio pseudo Fv, que, cuando se combinan con sus socios VL o VH afines, respectivamente, forman un par VH/VL resultante que no se une específicamente al antígeno al que se unirían el VH "activo" o el VL "activo" si se uniera a un VL o VH análogo, que no estaba "inactivo". Los dominios ejemplares de "VH inactivo" y "VL inactivo" se forman por mutación de una secuencia de VH o VL de tipo salvaje como se describe más detalladamente a continuación. Las mutaciones ejemplares están dentro de CDR1, CDR2 o CDR3 de VH o VL. Una mutación ejemplar incluye colocar un enlazador de dominio dentro de CDR2, formando así un dominio "VH inactivo" o "VL inactivo". Por el contrario, un "VH activo" o "VL activo" es uno que, al emparejarse con su compañero afín "activo", es decir, VL o VH, respectivamente, es capaz de unirse específicamente a su antígeno objetivo. Por lo tanto, debe entenderse que un pseudo Fv puede ser un par VH/iVL, un par iVH/VL o un par iVH/iVL.

[0125] En contraste, como se usa en el presente documento, el término "activo" se refiere a un dominio de unión a CD-3 que es capaz de unirse específicamente a CD-3. Este término se usa en dos contextos: (a) cuando se refiere a un solo miembro de un par de unión a Fv (es decir, VH o VL), que es de una secuencia capaz de emparejarse con su compañero afín y unirse específicamente a CD-3; y (b) el par de cognados (es decir, VH y VL) de una secuencia capaz de unirse específicamente a CD-3. Un par VH, VL o VH/VL ejemplar "activo" es una secuencia tipo salvaje o principal.

[0126] "CD-x" se refiere a un grupo de proteínas de diferenciación (CD). En modalidades ejemplares, CD-x se selecciona de aquellas proteínas CD que tienen un papel en el reclutamiento o activación de células T en un sujeto al que se le ha administrado una construcción de polipéptido de la invención. En una modalidad ejemplar, CD-x es CD3, cuya secuencia se muestra en la figura 5.

[0127] El término "dominio de unión" caracteriza, en relación con la presente invención, un dominio que (específicamente) se une/interactúa con/reconoce un epítopo objetivo dado o un sitio objetivo dado en las moléculas objetivo (antígenos), por ejemplo: EGFR y CD-3, respectivamente. La estructura y función del dominio de unión al antígeno objetivo (que reconoce EGFR), y preferiblemente también la estructura y/o función del dominio de unión a CD-3 (que reconoce CD3), se basa en la estructura y/o función de un anticuerpo , por ejemplo de una molécula de inmunoglobulina completa o completa, incluidos los sdABD. De acuerdo con la invención, el dominio de unión al antígeno objetivo generalmente se caracteriza por la presencia de tres CDR que se unen al antígeno tumoral objetivo (generalmente conocidos en la técnica como dominios pesados variables, aunque no hay CDR de cadena ligera correspondientes). Alternativamente, los ABD a TTA pueden incluir tres CDR de cadena ligera (es decir, CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL) y/o tres CDR de cadena pesada (es decir, CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH). El dominio de unión a CD-3 preferiblemente también comprende al menos los requisitos estructurales mínimos de un anticuerpo que permite la unión a la objetivo. Más preferiblemente, el dominio de unión a CD-3 comprende al menos tres CDR de cadena ligera (es decir, CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VL) y/o tres CDR de cadena pesada (es decir, CDR1, CDR2 y CDR3 de la región VH). Se prevé que, en modalidades ejemplares, el dominio de unión al antígeno y/o CD-3 objetivo se produzca u obtenga por medio de métodos de cribado de biblioteca o presentación de fagos.

[0128] Por "dominio" como se usa en el presente documento se entiende una secuencia de proteína con una función, como se describe en el presente documento. Los dominios de la invención incluyen dominios de unión a antígeno objetivo tumoral (dominios TTA), dominios pesados variables, dominios ligeros variables, dominios enlazadores y dominios de extensión de vida media.

[0129] Por "enlazador de dominio" en el presente documento se entiende una secuencia de aminoácidos que se une a dos dominios como se describe en el presente documento. Los enlazadores de dominio pueden ser enlazadores escindibles, enlazadores escindidos restringidos, enlazadores no escindibles, enlazadores no escindidos restringidos, enlazadores scFv, etc.

[0130] Por "enlazador escindible" ("CL") en el presente documento se entiende una secuencia de aminoácidos que puede escindirse mediante una proteasa, preferiblemente una proteasa humana

en un tejido de enfermedad como se describe en el presente documento. Los enlazadores escindibles generalmente tienen al menos 3 aminoácidos de longitud, con 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más aminoácidos que se usan en la invención, dependiendo de la flexibilidad requerida. Una serie de secuencias enlazadoras escindibles se encuentran en la figura 6 y la figura 5.

[0131] Por "enlazador no escindible" ("NCL") en el presente documento se entiende una secuencia de aminoácidos que no puede ser escindida por una proteasa humana en condiciones fisiológicas normales.

[0132] Por "enlazador escindido restringido" ("CCL") en el presente documento se entiende un polipéptido corto que contiene un sitio de escisión de proteasa (como se define en el presente documento) que une dos dominios como se describe aquí de tal manera que los dos dominios no pueden interactuar significativamente con entre sí hasta después de residir en diferentes cadenas de polipéptidos, por ejemplo después de la escisión. Cuando el CCL se une a un dominio VH y VL como se define aquí, el VH y el VL no pueden autoensamblarse para formar un Fv funcional antes de la escisión debido a restricciones estéricas de una manera intramolecular (aunque pueden ensamblarse en dominios pseudo Fv de forma intermolecular). Tras la escisión por la proteasa relevante, el VH y el VL pueden ensamblarse para formar un dominio de unión al antígeno activo de forma intermolecular. En general, los CCL tienen menos de 10 aminoácidos de longitud, con 9, 8, 7, 6, 5 y 4 aminoácidos que se usan en la invención. En general, los sitios de escisión de proteasas generalmente tienen al menos 4+ aminoácidos de longitud para conferir suficiente especificidad, como se muestra en la figura 6.

[0133] Por "enlazador no escindible restringido" ("CNCL") en el presente documento se entiende un polipéptido corto que se une a dos dominios como se describe aquí de tal manera que los dos dominios no pueden interactuar significativamente entre sí, y eso no es significativamente escindido por proteasas humanas en condiciones fisiológicas.

[0134] Por "dominio Fv restringido" en el presente documento se entiende un dominio Fv que comprende un dominio pesado variable activo y un dominio ligero variable activo, unido covalentemente con un enlazador restringido como se describe aquí, de tal manera que la variable pesada y ligera activa los dominios no pueden interactuar intramolecularmente para formar un Fv activo que se unirá a un antígeno como el CD3. Por lo tanto, un dominio Fv restringido es uno que es similar a un scFv pero no puede unirse a un antígeno debido a la presencia de un enlazador restringido (aunque pueden ensamblarse intermolecularmente con dominios variables inertes para formar pseudo dominios Fv).

[0135] Por "pseudo dominio Fv" en el presente documento se entiende un dominio que comprende

un dominio pesado variable pseudo o inactivo o un dominio ligero variable pseudo o inactivo, o ambos, unidos usando un enlazador de dominio (que puede ser escindible, restringido, no escindible, no restringido, etc.). Los dominios iVH e iVL de un pseudo dominio Fv no se unen a un antígeno humano cuando están asociados entre sí (iVH/iVL) o cuando están asociados con un VH o VL activo; así, los dominios iVH/iVL, iVH/VL e iVL/VH Fv no se unen apreciablemente a una proteína humana, de modo que estos dominios son inertes en el cuerpo humano.

[0136] Por "cadena simple Fv" o "scFv" en el presente documento se entiende un dominio pesado variable (VH) unido covalentemente a un dominio ligero variable (VL), generalmente usando un enlazador de dominio como se describe aquí, para formar un dominio scFv o scFv . Un dominio scFv puede estar en cualquier orientación desde el N al C terminal (VH-enlazador-VL o VL-enlazador-VH).

[0137] Por "dominio único Fv", "sdFv" o "sdABD" en el presente documento significa un dominio de unión a antígeno que solo tiene tres CDR, generalmente basados en tecnología de anticuerpos contra camélidos. Ver: Protein Engineering 9 (7): 1129-35 (1994); Rev Mol Biotech 74: 277-302 (2001); Ann Rev Biochem 82: 775-97 (2013). Como se describe en este documento, hay dos tipos generales de sdABD utilizados aquí: sdABD que se unen a TTA y se anotan como tales (sdABD-TTA para el término genérico, o sdABD-EGFR para uno que se une a EGFR, sdABD-FOLR1 para uno que se une a FOLR1, etc.) y sdABD que se unen a HSA ("sdABD-HSA" o "sdABD (½)".

[0138] Por "sitio de escisión de proteasa" se refiere a la secuencia de aminoácidos reconocida y escindida por una proteasa. Los sitios de escisión de proteasa adecuados se describen a continuación y se muestran en la figura 5 y la figura 6.

[0139] Como se usa en el presente documento, "dominio de escisión de proteasa" se refiere a la secuencia peptídica que incorpora el "sitio de escisión de proteasa" y cualquier enlazador entre sitios de escisión de proteasa individuales y entre el sitio o sitios de escisión de proteasa y los otros componentes funcionales de las construcciones de la invención (por ejemplo, V_H, V_L, iVH, iVL, dominio(s) de unión al antígeno objetivo, dominio de extensión de vida media, etc.). Como se describe en este documento, un dominio de escisión de proteasa también puede incluir aminoácidos adicionales si es necesario, por ejemplo para conferir flexibilidad.

[0140] El término "COBRA™" y "activación redireccionada biespecífica condicional" se refiere a una proteína condicionalmente efectiva biespecífica que tiene varios dominios proteicos funcionales. En algunas modalidades, uno de los dominios funcionales es un dominio de unión a antígeno (ABD) que se une a un antígeno tumoral objetivo (TTA). En ciertas modalidades, otro dominio es un ABD que se une a un antígeno de células T bajo ciertas condiciones. El antígeno de células T incluye, pero no se limita a CD3. El término "hemi-COBRA™" se refiere a una proteína

condicionalmente efectiva que puede unirse a un antígeno de células T cuando una cadena pesada variable de un hemi-COBRA puede asociarse a una cadena ligera variable de otro hemi-COBRA™ (un hemi-COBRA™ complementario) debido al autoensamblaje innato cuando se concentra en la superficie de una célula que expresa el objetivo.

VII. Proteínas de fusión de la invención

[0141] Las proteínas de fusión de la invención tienen varios componentes diferentes, generalmente denominados en este documento como dominios, que están unidos entre sí de diversas maneras. Algunos de los dominios son dominios de unión, que se unen a un antígeno objetivo (por ejemplo, un TTA o CD3, por ejemplo). Como se unen a más de un antígeno, en el presente documento se denominan "multiespecíficos"; por ejemplo, una construcción de profármaco de la invención puede unirse a un TTA y CD3, y por lo tanto son "biespecíficos". Una proteína también puede tener especificidades más altas; por ejemplo, si el primer αTTA se une al EGFR, el segundo a EpCAM y hay un dominio de unión anti-CD3, esta sería una molécula "triespecífica". De manera similar, la adición de un dominio de unión anti-HSA a esta construcción sería "tetraspecífica", como se muestra en la figura 3B.

[0142] Como apreciarán los expertos en la técnica, las proteínas de la invención pueden tener diferentes valencias, así como ser multiespecíficas. Es decir, las proteínas de la invención pueden unirse a un objetivo con más de un sitio de unión; por ejemplo, Pro140 es bivalente para EGFR.

[0143] Las proteínas de la invención pueden incluir dominios de unión al antígeno CD3 dispuestos en una variedad de formas como se describe aquí, dominios de unión al antígeno objetivo tumoral, dominios de extensión de vida media, enlazadores, etc.

A. Dominios de unión a antígeno CD3

[0144] La especificidad de la respuesta de las células T está mediada por el reconocimiento del antígeno (mostrado en el contexto de un complejo de histocompatibilidad principal, MHC) por el complejo receptor de células T. Como parte del complejo receptor de células T, CD3 es un complejo de proteínas que incluye una cadena CD3γ (gamma), una cadena CD3δ (delta), dos cadenas CD3e (epsilon) y dos cadenas CD3ζ (zeta), que están presentes en la célula superficie. Las moléculas CD3 se asocian con las cadenas α (alfa) y β (beta) del receptor de células T (TCR) para comprender el complejo TCR. La agrupación de CD3 en las células T, como por los dominios Fv que se unen a CD3 conduce a la activación de las células T de forma similar al compromiso del receptor de las células T, pero independiente de su especificidad clonal típica.

[0145] Sin embargo, como es conocido en la técnica, la activación de CD3 puede causar una serie

de efectos secundarios tóxicos y, en consecuencia, la presente invención está dirigida a proporcionar una unión activa de CD3 de los polipéptidos de la invención solo en presencia de células tumorales, donde se encuentran proteasas específicas, que luego escinden los polipéptidos profármacos de la invención para proporcionar un dominio de unión a CD3 activo. Por lo tanto, en la presente invención, la unión de un dominio Fv anti-CD-3 a CD-3 está regulada por un dominio de escisión de proteasa que restringe la unión del dominio Fv CD-3 a CD-3 solo en el microambiente de una célula enferma o tejido con niveles elevados de proteasas, por ejemplo en un microambiente tumoral como se describe en el presente documento.

[0146] Por consiguiente, la presente invención proporciona dos conjuntos de dominios VH y VL, un conjunto activo (VH y VL) y un conjunto inactivo (iVH e iVL) con los cuatro presentes en la construcción del profármaco. La construcción está formateado de manera que el conjunto VH y VL no puede autoasociarse, sino que se asocia con un compañero inactivo, por ejemplo iVH y VL e iVL y VH como se muestra aquí.

1. Dominios activos pesados y variables ligeros anti-CD3 activos

[0147] Hay una serie de conjuntos de CDR activos adecuados, y/o dominios VH y VL, que se conocen en la técnica que encuentran uso en la presente invención. Por ejemplo, los dominios CDR y/o VH y VL se derivan de anticuerpos anti-CD-3 conocidos, como, por ejemplo, muromonab-CD-3 (OKT3), otelixizumab (TRX4), teplizumab (MGA031), visilizumab (Nuvion), SP34 o I2C, TR-66 o X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCHT-1 y WT-31.

[0148] En una modalidad, las secuencias VH y VL que forman un dominio Fv activo que se une al CD3 humano se muestran en la figura 5. Como se muestra en el presente documento, estas VH activas ("aVH") y VL activas ("aVL") los dominios se pueden usar en diferentes configuraciones y Formatos 1, 2, 3 y 4.

2. Dominios pesados variables y ligeros variables anti-CD3 inactivos

[0149] Los dominios inactivos iVH e iVL contienen regiones marco (FR) "regulares" que permiten la asociación, de modo que un dominio variable inactivo se asociará con un dominio variable activo, haciendo que el par esté inactivo, por ejemplo incapaz de enlazar CD3.

[0150] Como apreciarán los expertos en la técnica, hay una serie de dominios variables "inactivos" que encuentran uso en la invención. Básicamente, se puede usar cualquier dominio variable con regiones marco humanas que permita el autoensamblaje con otro dominio variable, sin importar

qué aminoácidos estén en la ubicación de CDR en la región variable. Para mayor claridad, se dice que los dominios inactivos incluyen CDR, aunque técnicamente los dominios variables inactivos no confieren capacidades de unión.

[0151] Como se apreciará en la técnica, en general es sencillo generar dominios VH o VL inactivos, y se puede hacer de varias maneras. En algunas modalidades, la generación de dominios variables inactivos se realiza generalmente alterando una o más de las CDR de un Fv activo, incluida la modalidad de cambios en una o más de las tres CDR de un dominio variable activo. Esto se puede hacer haciendo una o más sustituciones de aminoácidos en residuos funcionalmente importantes en una o más CDR, reemplazando algunos o todos los residuos de CDR con secuencias aleatorias, reemplazando una o más CDR con secuencias de etiqueta o indicador, y/o intercambiando CDR y/o regiones variables con las de un anticuerpo irrelevante (uno dirigido a la proteína de un organismo diferente, por ejemplo).

[0152] En algunos casos, solo una de las CDR en una región variable puede alterarse para hacerla inactiva, aunque otras modalidades incluyen alteraciones en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR.

[0153] En algunos casos, los dominios inactivos pueden diseñarse para promover la unión selectiva en el Formato de profármaco, para fomentar la formación de dominios intramoleculares iVH-VL y VH-iVL antes de la escisión (por ejemplo, sobre la formación de pares intermoleculares). Véase, por ejemplo, Igawa et al., Protein Eng. Des. Selection 23 (8): 667-677 (2010), incorporada expresamente por referencia en su totalidad y específicamente para las sustituciones de aminoácidos de residuos de la interfaz.

[0154] En ciertas modalidades, el dominio de unión a CD-3 de las construcciones de polipéptidos descritas en el presente documento no solo presenta potentes afinidades de unión a CD-3 con CD-3 humano, sino que también muestra una excelente reactividad cruzada con las respectivas proteínas CD-3 de mono cynomolgus. En algunos casos, el dominio de unión a CD-3 de las construcciones de polipéptidos es reactivo cruzado con CD-3 del mono cynomolgus. En ciertos casos, las relaciones KD humano: cinomolgo para CD-3 están entre 5 y 0.2.

[0155] En algunas modalidades, el dominio de unión a CD-3 de la proteína de unión a antígeno puede ser cualquier dominio que se una a CD-3, incluidos, entre otros, dominios de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano , un anticuerpo humanizado. En algunos casos, es beneficioso que el dominio de unión a CD-3 se derive de la misma especie en la que finalmente se utilizará la proteína de unión a antígeno. Por ejemplo, para uso en humanos, puede ser beneficioso para el CD-3 dominio de unión de la proteína de unión a antígeno que comprende residuos humanos o humanizados del dominio de

unión a antígeno de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

[0156] Por lo tanto, en un aspecto, el dominio de unión a antígeno comprende un dominio de unión humanizado o humano. En una modalidad, el dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano comprende una o más (por ejemplo, las tres) región determinante complementaria de cadena ligera 1 (LC CDR1), región determinante complementaria de cadena ligera 2 (LC CDR2) y cadena ligera región determinante complementaria 3 (LC CDR3) de un dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano descrito en este documento, y/o una o más (por ejemplo, las tres) región determinante complementaria de cadena pesada 1 (HC CDR1), determinación complementaria de cadena pesada región 2 (HC CDR2) y región determinante complementaria de cadena pesada 3 (HC CDR3) de un dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano descrito en el presente documento, por ejemplo, un dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano que comprende uno o más , por ejemplo, los tres, LC CDR y uno o más, por ejemplo, los tres, HC CDR.

[0157] En algunas modalidades, el dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano comprende una región variable de cadena ligera humanizada o humana específica para CD-3 donde la región variable de cadena ligera específica para CD-3 comprende CDR de cadena ligera humana o no humana en una región de marco de cadena ligera humana. En ciertos casos, la región del marco de la cadena ligera es un marco de la cadena ligera λ (lambda). En otros casos, la región del marco de la cadena ligera es un marco de la cadena ligera κ (kappa).

[0158] En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 son humanizados o completamente humanos. En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 activados tienen una unión a KD de 1000 nM o menos a CD-3 en células que expresan CD-3. En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 activados tienen una unión a KD de 100 nM o menos a CD-3 en células que expresan CD-3. En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 activados tienen una unión a KD de 10 nM o menos a CD-3 en células que expresan CD-3. En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 tienen reactividad cruzada con cynomolgus CD-3. En algunas modalidades, uno o más dominios de unión a CD-3 comprenden una secuencia de aminoácidos proporcionada en este documento.

[0159] En algunas modalidades, el dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano comprende una región variable de cadena pesada humanizada o humana específica para CD-3 donde la región variable de cadena pesada específica para CD-3 comprende CDR de cadena pesada humana o no humana en una región de marco de cadena pesada humana.

[0160] En una modalidad, el dominio de unión anti-CD-3 es un Fv que comprende una cadena ligera y una cadena pesada de una secuencia de aminoácidos proporcionada aquí. En una modalidad, el dominio de unión anti-CD-3 comprende: una región variable de la cadena ligera que

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una, dos o tres modificaciones (por ejemplo, sustituciones) pero no más de 30, 20 o 10 modificaciones (por ejemplo , sustituciones) de una secuencia de aminoácidos de una región variable de la cadena ligera proporcionada aquí, o una secuencia con una identidad del 95-99% con una secuencia de aminoácidos proporcionada aquí; y/o una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos una, dos o tres modificaciones (por ejemplo, sustituciones) pero no más de 30, 20 o 10 modificaciones (por ejemplo, sustituciones) de una secuencia de aminoácidos de una secuencia pesada región variable de cadena proporcionada aquí, o una secuencia con una identidad del 95-99% a una secuencia de aminoácidos proporcionada aquí. En una modalidad, el dominio de unión anti-CD-3 humanizado o humano es un scFv, y una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos descrita en el presente documento, se une a una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos descrita en el presente documento, a través de un enlazador scFv. La región variable de la cadena ligera y la región variable de la cadena pesada de un scFv pueden estar, por ejemplo, en cualquiera de las siguientes orientaciones: región variable de la cadena ligera-enlazador scFv-región variable de la cadena pesada o región variable de la cadena pesada-enlazador scFv-región variable de la cadena ligera.

[0161] En algunas modalidades, el dominio de unión a CD-3 de una proteína de unión a antígeno tiene una afinidad por CD-3 en células que expresan CD-3 con un KD de 1000 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 1 nM o menos, o 0.5 nM o menos. En algunas modalidades, el dominio de unión a CD-3 de una proteína de unión a antígeno tiene una afinidad a CD-3ε con una KD de 1000 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos , 5 nM o menos, 1 nM o menos, o 0.5 nM o menos. En modalidades adicionales, el dominio de unión a CD-3 de una proteína de unión a antígeno tiene baja afinidad por CD-3, es decir, aproximadamente 100 nM o más.

[0162] La afinidad para unirse a CD-3 puede determinarse, por ejemplo, por la capacidad de la propia proteína de unión a antígeno o su dominio de unión a CD-3 para unirse a CD-3 recubierto en una placa de ensayo; exhibido en una superficie celular microbiana; en solución; etc., como se conoce en la técnica, generalmente usando ensayos Biacore u Octet. La actividad de unión de la propia proteína de unión al antígeno o su dominio de unión a CD-3 de la presente descripción a CD-3 puede analizarse inmovilizando el ligando (por ejemplo, CD-3) o la proteína de unión a antígeno en sí o su unión a CD-3 dominio, a una cuenta, sustrato, célula, etc. Los agentes se pueden agregar en un regulador de pH apropiado y los compañeros de unión se incuban durante un período de tiempo a una temperatura dada. Después de los lavados para eliminar el material no

unido, la proteína unida se puede liberar con, por ejemplo, SDS, reguladores de pH con un pH alto y similares, y analizarse, por ejemplo, mediante Resonancia de Plasmon de Superficie (SPR).

[0163] En muchas modalidades, los dominios de unión activos e inertes preferidos son los mostrados en la figura 5.

B. Dominios de unión a antígeno a antígenos objetivo tumorales

[0164] Además de los dominios de extensión CD3 y de vida media descritos, las construcciones de polipéptidos descritas en el presente documento también comprenden dominios objetivo que se unen a uno o más antígenos objetivo o una o más regiones en un solo antígeno objetivo. Se contempla en el presente documento que una construcción de polipéptidos de la invención se escinde, por ejemplo, en un microambiente específico de enfermedad o en la sangre de un sujeto en el dominio de escisión de proteasa y que cada dominio de unión a antígeno objetivo se unirá a un antígeno objetivo en un célula objetivo, activando así el dominio de unión a CD3 para unir una célula T. En general, los dominios de unión de TTA pueden unirse a sus objetivos antes de la escisión de la proteasa, por lo que pueden "esperar" en la célula objetivo para activarse como atacantes de células T. Al menos un antígeno objetivo participa y/o está asociado con una enfermedad, trastorno o afección. Los antígenos objetivo ejemplares incluyen aquellos asociados con una enfermedad proliferativa, una enfermedad tumoral, una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunológico, una enfermedad autoinmune, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, una reacción alérgica, una reacción parasitaria, una enfermedad de injerto contra huésped o una enfermedad de huésped contra injerto. En algunas modalidades, un antígeno objetivo es un antígeno tumoral expresado en una célula tumoral. Alternativamente, en algunas modalidades, un antígeno objetivo está asociado con un patógeno tal como un virus o una bacteria. Al menos un antígeno objetivo también puede dirigirse contra tejido sano.

[0165] En algunas modalidades, un antígeno objetivo es una molécula de superficie celular tal como una proteína, lípido o polisacárido. En algunas modalidades, un antígeno objetivo es una célula tumoral, una célula infectada por virus, una célula infectada por bacterias, un glóbulo rojo dañado, una célula de placa arterial o una célula de tejido fibrótico.

[0166] Las modalidades preferidas de la invención utilizan sdABD como dominios de direccionamiento. Estos se prefieren a los ABD scFv, ya que la adición de otros dominios VH y VL en una construcción de la invención puede complicar la formación de pseudo dominios Fv.

[0167] En algunas modalidades, las construcciones de profármacos de la invención utilizan un único dominio de unión a TTA, tal como se representa generalmente en la figura 3A, como pares de sdABD-TTA, y la figura 4, como una configuración de "Formato 4". La figura 4 muestra el uso

de un único ABD anti-EGFR, aunque pueden usarse otros dominios de unión a TTA.

[0168] En algunas modalidades, particularmente en las construcciones de Formato 1 y Formato 2, las construcciones de profármacos de la invención utilizan dos ABD de TTA, de nuevo preferiblemente en el formato sdABD-TTA. Cuando se utilizan dominios de doble direccionamiento, pueden unirse al mismo epítopo del mismo TTA. Por ejemplo, como se discute en el presente documento, muchas de las construcciones en el presente documento utilizan dos dominios de direccionamiento idénticos. En algunas modalidades, se pueden usar dos dominios de direccionamiento que se unen a diferentes epítopos del mismo TTA, por ejemplo, como se muestra en la figura 5, los dos sdABD de EGFR se unen a diferentes epítopos en EGFR humano. En algunas modalidades, los dos dominios de orientación se unen a diferentes TTA, véase, por ejemplo, la figura 54.

[0169] Las construcciones de polipéptidos contempladas en el presente documento incluyen al menos un dominio de unión a antígeno, en el que el dominio de unión a antígeno se une a al menos un antígeno objetivo. En algunas modalidades, los dominios de unión al antígeno objetivo se unen específicamente a una molécula de superficie celular. En algunas modalidades, los dominios de unión al antígeno objetivo se unen específicamente a un antígeno tumoral. En algunas modalidades, los dominios de unión al antígeno objetivo se unen específica e independientemente a un antígeno objetivo tumoral ("TTA") seleccionado de al menos uno de EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, LyPD3, B7H3, CEA y FOLR1.

[0170] De uso particular en la presente invención son los sdABDs para EGFR humano como se muestra en la figura 5.

[0171] Modalidades adicionales de uso en la invención son sdABDs para FOLR1 humano como se muestra en la figura 5.

[0172] Otras modalidades de uso en la invención son sdABDs para B7H3 humano como se muestra en la figura 5.

[0173] Modalidades adicionales de uso en la invención son sdABDs para EpCAM humano como se muestra en la figura 5.

[0174] En algunas modalidades, la proteína antes de la escisión del dominio de escisión de proteasa es inferior a aproximadamente 100 kDa. En algunas modalidades, la proteína después de la escisión del dominio de escisión de proteasa es de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 kDa. En algunas modalidades, la proteína antes de la escisión de la proteasa tiene un tamaño que está por encima del umbral renal para el aclaramiento de primer paso. En algunas modalidades, la proteína antes de la escisión de la proteasa tiene un tiempo medio de eliminación de al menos alrededor de 50 horas. En algunas modalidades, la proteína antes de la escisión de la proteasa

tiene un tiempo medio de eliminación de al menos alrededor de 100 horas. En algunas modalidades, la proteína ha aumentado la penetración en el tejido en comparación con una IgG para el mismo antígeno objetivo. En algunas modalidades, la proteína tiene una distribución tisular incrementada en comparación con una IgG con el mismo antígeno objetivo.

C. Dominios de extensión de la vida media

[0175] Las proteínas MCE de la invención (de nuevo, también referidas aquí como proteínas o construcciones "COBRA™") incluyen opcionalmente dominios de extensión de vida media. Se contempla que dichos dominios incluyan, entre otros, dominios de unión a HSA, dominios Fc, moléculas pequeñas y otros dominios de extensión de vida media conocidos en la técnica.

[0176] La albúmina sérica humana (HSA) (masa molecular ~67 kDa) es la proteína más abundante en plasma, presente a aproximadamente 50 mg/ml (600 uM), y tiene una vida media de alrededor de 20 días en humanos. HSA sirve para mantener el pH plasmático, contribuye a la presión sanguínea coloidal, funciona como portador de muchos metabolitos y ácidos grasos, y sirve como una proteína principal de transporte de drogas en plasma.

[0177] La asociación no covalente con la albúmina extiende el tiempo medio de eliminación de proteínas de corta duración. Por ejemplo, una fusión recombinante de un dominio de unión de albúmina a un fragmento Fab dio como resultado una eliminación reducida in vivo de 25 y 58 veces y una extensión de la vida media de 26 y 37 veces cuando se administra por vía intravenosa a ratones y conejos, respectivamente. en comparación con la administración del fragmento Fab solo. En otro ejemplo, cuando la insulina se acila con ácidos grasos para promover la asociación con la albúmina, se observa un efecto prolongado cuando se inyecta por vía subcutánea en conejos o cerdos. Juntos, estos estudios demuestran un vínculo entre la unión a la albúmina y la acción prolongada.

[0178] En un aspecto, las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento comprenden un dominio de extensión de vida media, por ejemplo, un dominio que se une específicamente a HSA. En otras modalidades, el dominio de unión a HSA es un péptido. En modalidades adicionales, el dominio de unión de HSA es una molécula pequeña. Se contempla que el dominio de unión a HSA de una proteína de unión a antígeno es bastante pequeño y no más de 25 kD, no más de 20 kD, no más de 15 kD o no más de 10 kD en algunas modalidades. En ciertos casos, el dominio de unión de HSA es de 5 kD o menos si es un péptido o una molécula pequeña.

[0179] En muchas modalidades, el dominio de extensión de vida media es un dominio de unión a antígeno de dominio único de un anticuerpo de dominio único que se une a HSA. En general, este

dominio se denomina en el presente documento "sdABD" a HSA humano (sdABD-HSA), o alternativamente "sdABD (½)", para distinguir estos dominios de unión de los sdABD a los TTA. Un sdABD particularmente útil (½) se muestra en la figura 5.

[0180] El dominio de extensión de vida media de una proteína de unión a antígeno proporciona una farmacodinámica y farmacocinética alteradas de la proteína de unión a antígeno misma. Como anteriormente, el dominio de extensión de vida media extiende el tiempo de eliminación medio. El dominio de extensión de la vida media también altera las propiedades farmacodinámicas, incluida la alteración de la distribución del tejido, la penetración y la difusión de la proteína de unión al antígeno. En algunas modalidades, el dominio de extensión de vida media proporciona un direccionamiento mejorado de tejido (incluyendo tumor), penetración de tejido, distribución de tejido, difusión dentro del tejido y eficacia mejorada en comparación con una proteína sin un dominio de unión de extensión de vida media. En una modalidad, los métodos terapéuticos utilizan de manera efectiva y eficiente una cantidad reducida de la proteína de unión al antígeno, dando como resultado efectos secundarios reducidos, tales como citotoxicidad celular no tumoral reducida.

[0181] Además, las características del dominio de extensión de vida media, por ejemplo, un dominio de unión a HSA, incluyen la afinidad de unión del dominio de unión a HSA por HSA. La afinidad de dicho dominio de unión a HSA se puede seleccionar para dirigir un tiempo medio de eliminación específico en una construcción de polipéptido particular. Por lo tanto, en algunas modalidades, el dominio de unión de HSA tiene una alta afinidad de unión. En otras modalidades, el dominio de unión de HSA tiene una afinidad de unión media. En otras modalidades más, el dominio de unión de HSA tiene una afinidad de unión baja o marginal. Las afinidades de unión ejemplares incluyen concentraciones de KD a 10 nM o menos (alto), entre 10 nM y 100 nM (medio) y mayor que 100 nM (bajo). Como anteriormente, las afinidades de unión a HSA se determinan mediante métodos conocidos, tales como la resonancia de plasmón superficial (SPR).

D. Sitios de escisión de proteasa

[0182] Las composiciones de proteínas de la invención, y particularmente las construcciones de profármacos, incluyen uno o más sitios de escisión de proteasas, generalmente residentes en enlazadores escindibles, como se describe en el presente documento.

[0183] Como se describe en el presente documento, las construcciones de profármacos de la invención incluyen al menos un sitio de escisión de proteasa que comprende una secuencia de aminoácidos que es escindida por al menos una proteasa. En algunos casos, las proteínas MCE descritas en este documento comprenden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, o más sitios de escisión de proteasas que son escindidos por al menos una proteasa. Como se analiza más detalladamente en este documento, cuando se usa más de un sitio de escisión de proteasa en una construcción de profármaco, pueden ser los mismos (por ejemplo, múltiples sitios que son escindidos por una sola proteasa) o diferentes (dos o más sitios de escisión son escindidos por al menos dos proteasas diferentes). Como apreciarán los expertos en la técnica, las construcciones que contienen tres o más sitios de escisión de proteasa pueden utilizar uno, dos, tres, etc.; por ejemplo algunas construcciones pueden utilizar tres sitios para dos proteasas diferentes, etc.

[0184] La secuencia de aminoácidos del sitio de escisión de la proteasa dependerá de la proteasa a la que se dirige. Como se sabe en la técnica, hay una serie de proteasas humanas que se encuentran en el cuerpo y pueden asociarse con estados de enfermedad.

[0185] Se sabe que las proteasas son secretadas por algunas células y tejidos enfermos, por ejemplo, células tumorales o cancerosas, creando un microambiente rico en proteasas o un microambiente rico en proteasas. En algunos casos, la sangre de un sujeto es rica en proteasas. En algunos casos, las células que rodean el tumor secretan proteasas al microambiente tumoral. Las células que rodean las proteasas secretoras de tumores incluyen, entre otras, las células estromales tumorales, miofibroblastos, células sanguíneas, mastocitos, células B, células NK, células T reguladoras, macrófagos, linfocitos T citotóxicos, células dendríticas, células madre mesenquimales, células polimorfonucleares y otras células. En algunos casos, las proteasas están presentes en la sangre de un sujeto, por ejemplo, proteasas que se dirigen a secuencias de aminoácidos que se encuentran en péptidos microbianos. Esta característica permite que la terapéutica dirigida, como las proteínas de unión al antígeno, tenga una especificidad adicional porque las células T no se unirán a la proteína de unión al antígeno, excepto en el microambiente rico en proteasas de las células o tejidos objetivo.

[0186] Las proteasas son proteínas que escinden proteínas, en algunos casos, de una manera específica de secuencia. Las proteasas incluyen, pero no se limitan a, serina proteasas, cisteína proteasas, aspartato proteasas, treonina proteasas, ácido glutámico proteasas, metaloproteasas, asparagina péptido liasa, proteasas séricas, catepsinas (por ejemplo, catepsina B, catepsina C, catepsina D, catepsina E, catepsina K, catepsina L, catepsina S), calicreínas, hK1, hK10, hK15, KLK7, granzima B, plasmina, colagenasa, colagenasa tipo IV, estromelisina, factor XA, proteasa similar a la quimotripsina, proteasa similar a la tripsina, proteasa similar a la elastasa, proteasa similar a la subtilisina , actinidaína, bromelina, calpaína, caspasas (por ejemplo, caspasa-3), Mir1-CP, papaína, proteasa de VIH-1, proteasa de HSV, proteasa de CMV, quimosina, renina, pepsina, matriptasa, legumaína, plasmepsina, nepenthesina, metaloexopeptidasas, metaloendopeptidas

metaloproteasas de matriz (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, meprina, activador de plasminógeno de uroquinasa (uPA), enteroquinasa, antígeno prostático específico (PSA, hK3), enzima convertidora de interleucina-1β, trombina , FAP (FAP-α), dipeptidil peptidasa y dipeptidil peptidasa IV (DPPIV/CD26).

[0187] Algunas proteasas y secuencias de escisión de proteasas adecuadas se muestran en la figura 5 y la figura 6.

E. Enlazadores

[0188] Como se discute en el presente documento, los diferentes dominios de la invención generalmente están unidos entre sí usando enlazadores de aminoácidos, que también pueden conferir funcionalidad, incluyendo flexibilidad o inflexibilidad (por ejemplo, restricción estérica) así como la capacidad de escindirse usando un proteasa in situ. Estos enlazadores se pueden clasificar de varias maneras.

[0189] La invención proporciona "enlazadores de dominio", que se usan para unir dos o más dominios (por ejemplo, un VH y un VL, un dominio de unión al antígeno tumoral objetivo (TTABD, a veces también denominado en el presente documento como "αTTA" (para "anti -TTA") a un VH o VL, un dominio de extensión de vida media a otro componente, etc. Los enlazadores de dominio pueden ser no divisibles (NCL), divisibles ("CL"), restringidos y divisibles (CCL) y limitados y no escindible (CNCL), por ejemplo.

1. Enlazadores no escindibles

[0190] En algunas modalidades, el enlazador de dominio no es escindible. Generalmente, estos pueden ser uno de dos tipos: no escindibles y flexibles, permitiendo que los componentes “aguas arriba” y “aguas abajo” del enlazador en las construcciones se autoensamblen intramolecularmente de ciertas maneras; o no escindible y restringido, donde los dos componentes separados por el enlazador no pueden autoensamblarse intramolecularmente. Cabe señalar, sin embargo, que en el último caso, mientras que los dominios de dos componentes que están separados por el enlazador restringido no escindible no se autoensamblan intramolecularmente, otros componentes intramoleculares se autoensamblarán para formar los pseudo dominios Fv.

(i) Enlazadores no escindibles pero flexibles

[0191] En esta modalidad, el enlazador se usa para unir dominios para preservar la funcionalidad de los dominios, generalmente a través de dominios más largos y flexibles que no son escindidos por proteasas in situ en un paciente. Los ejemplos de enlazadores internos no escindibles

adecuados para unir los dominios en los polipéptidos de la invención incluyen, pero no se limitan a (GS)n, (GGS)n, (GGGS)n, (GGSG)n, (GGSGG)n, o (GGGGS)n, en donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, la longitud del enlazador puede ser de alrededor de 15 aminoácidos.

(ii) Enlazadores no separables y restringidos

[0192] En algunos casos, los enlazadores no contienen un sitio de escisión y también son demasiado cortos para permitir que los dominios de proteínas separados por el enlazador se autoensamblen intramolecularmente, y son "enlazadores no escindidos restringidos" o "CNCL". Por ejemplo, en Pro186, un VH activo y un VL activo están separados por 8 aminoácidos (un "8mer") que no permite que el VH y el VL se autoensamblen en un dominio de unión al antígeno activo. En algunas modalidades, el enlazador sigue siendo flexible; por ejemplo, (GGGS) n donde n=2. En otras modalidades, aunque generalmente menos preferidas, pueden usarse enlazadores más rígidos, tales como los que incluyen prolina o aminoácidos voluminosos.

2. Enlazadores escindibles

[0193] Todas las construcciones de profármacos en el presente documento incluyen al menos un enlazador escindible. Por lo tanto, en una modalidad, el enlazador de dominio es escindible (CL), a veces denominado en el presente documento "dominio de escisión de proteasa" ("PCD"). En esta modalidad, el CL contiene un sitio de escisión de proteasa, como se describe aquí y como se representa en la figura 5 y la figura 6. En algunos casos, el CL contiene solo el sitio de escisión de proteasa. Opcionalmente, dependiendo de la longitud del sitio de reconocimiento de escisión, puede haber unos pocos aminoácidos de enlace adicionales en uno o ambos N-terminal o C-terminal del CL; por ejemplo, puede haber de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos en uno o ambos N-terminal y C-terminal del sitio de escisión. Por lo tanto, los enlazadores escindibles también pueden ser restringidos (por ejemplo, 8mers) o flexibles.

[0194] De particular interés en la presente invención son los enlazadores escindibles MMP9 y los enlazadores escindibles Meprin, particularmente los enlazadores escindidos restringidos por MMP9 y los enlazadores escindidos restringidos por Meprin.

VIII. Dominios de la invención

[0195] La presente invención proporciona varios formatos diferentes para los polipéptidos profármacos de la invención. La presente invención proporciona dominios Fv restringidos y pseudodominios Fv restringidos. Además, la presente invención proporciona proteínas

multivalentes condicionalmente efectivas ("MCE") que contienen dos dominios Fv pero son construcciones no isomerizantes. Como se describe aquí, estos pueden ser Formatos escindibles no isomerizantes o Formatos no escindibles no isomerizantes, aunque cada construcción contiene al menos un dominio de escisión de proteasa.

[0196] Es importante destacar que, si bien ambos dominios (dominios Fv y pseudodominios Fv) se denominan en este documento "restringidos", lo que significa que, como se discutió anteriormente y se muestra en la figura 36, figura 37 y figura 38, solo uno de estos debe estar restringido, aunque en general, cuando ambos enlazadores están restringidos, la proteína tiene una mejor expresión.

[0197] Los expertos en la materia apreciarán que para los Formatos 1, 2 y 4, hay cuatro posibilidades para el orden N-C-terminal de los dominios restringidos y pseudo Fv de la invención (que no muestran los enlazadores): aVH-aVL e iVL-iVH, aVH-aVL e iVH-iVL, aVL-aVH e iVL-iVH, aVL-aVH e iVH-iVL. Los cuatro han sido probados y los cuatro tienen actividad, aunque el primer orden, aVH-aVL e iVL-iVH, muestra una mejor expresión que los otros tres. Por lo tanto, aunque la descripción en este documento generalmente se muestra en este formato aVH-aVL e iVL-iVH, toda la descripción en este documento incluye también las otras órdenes para estos dominios.

[0198] Tenga en cuenta que, en general, el orden de N a C-terminal para las construcciones de longitud completa de la invención se basa en la orientación aVH-aVL e iVL-iVH.

[0199] Además, se sabe en la técnica que puede haber inmunogenicidad en humanos que se origina a partir de las secuencias C-terminales de ciertos ABD. En consecuencia, en general, particularmente cuando el C-terminal de las construcciones termina en un sdABD (por ejemplo, los dominios sdABD-HSA de muchas de las construcciones, se puede usar una etiqueta de histidina (His6 o His10). las secuencias en este documento se generaron usando etiquetas His6 C-terminales por razones de purificación, pero estas secuencias también se pueden usar para reducir la inmunogenicidad en humanos, como lo demuestran Holland et al., DOI 10.1007/s10875-013-9915-0 y WO2013/024059.

A. Dominios restringidos de Fv

[0200] La presente invención proporciona dominios Fv restringidos, que comprenden un VH activo y un dominio VL activo que están unidos covalentemente usando un enlazador restringido (que, como se describe aquí, puede ser escindible (Formatos 1 y 3) o no escindible (Formatos 2 y 4)). El enlazador restringido evita la asociación intramolecular entre aVH y aVL en ausencia de escisión. Por lo tanto, un dominio general de Fv restringido comprende un conjunto de seis CDR contenidos dentro de dominios variables, en donde el vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3 del VH se unen al CD-3 humano y el vlCDR1, vCDR2 y vlCDR3 del VL se unen al CD-3 humano, pero en el Formato de

profármaco (por ejemplo, sin escindir), el VH y el VL no pueden asociarse estéricamente para formar un dominio de unión activo, prefiriendo en cambio emparejarse intramolecularmente con el pseudo Fv.

[0201] Los dominios Fv restringidos pueden comprender VH activo y VL activo (aVH y aVL) o VH y VL inactivo (iVH e iVL, en cuyo caso es un pseudo dominio Fv restringido) o combinaciones de los mismos como se describe en el presente documento.

[0202] Como apreciarán los expertos en la materia, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido puede ser (N- a C-terminal) VH-enlazador-VL o VL-enlazador-VH.

[0203] Como se describe en el presente documento, para construcciones de Formato 1, los dominios Fv restringidos pueden comprender un VH y un VL enlazado usando un enlazador escindible, en casos como los mostrados en la figura 5 y la figura 6. En esta modalidad, el dominio Fv restringido tiene la estructura (N a C-terminal) vhFR1-vhCDR1-vhFR2-vhCDR2-vhFR3-vhCDR3-vhFR4-CCL-vlFR1-vlCDR1-vlFR2-vlCDR2-vlFR3-vlCDR3-vlFR4. En general, el dominio Fv restringido contiene dominios VH y VL activos (por ejemplo, puede unirse a CD3 cuando está asociado) y, por lo tanto, tiene la estructura (N- a C-terminal) vhFR1-avhCDR1-vhFR2-avhCDR2-vhFR3-avhCDR3-vhFR4-CCL -vlFR1-avlCDR1-vlFR2-avlCDR2-vlFR3-avlCDR3-vlFR4.

[0204] Como se describe en el presente documento, para construcciones de Formato 2, los dominios Fv restringidos pueden comprender un VH y un VL unidos usando un enlazador no escindible. En esta modalidad, el dominio Fv restringido tiene la estructura (N-a C-terminal) vhFR1-vhCDR1-vhFR2-vhCDR2-vhFR3-vhCDR3-vhFR4-CNCL-vlFR1-vlCDR1-vlFR2-vlCDR2-vlFR3-vlFR4. En general, el dominio Fv restringido contiene dominios VH y VL activos (por ejemplo, puede unirse a CD3 cuando está asociado) y, por lo tanto, tiene la estructura (N a C-terminal) vhFR1-avhCDR1-vhFR2-avhCDR2-vhFR3-avhCDR3-vhFR4-CNCL-vlFR1-avlCDR1-vlFR2-avlCDR2-vlFR3-avlCDR3-vlFR4.

[0205] De uso particular en la presente invención son dominios Fv no escindidos restringidos que tienen un aVH que tiene SEQ ID NO: 61, un aVL que tiene SEQ ID NO: 49, y un enlazador de dominio que tiene SEQ ID NO: 74.

B. Pseudo dominios Fv restringidos

[0206] La presente invención proporciona dominios pseudo Fv restringidos, que comprenden dominios inactivos o pseudo iVH e iVL que están unidos covalentemente usando un enlazador restringido (que, como se describe aquí, puede ser escindible o no escindible). El enlazador restringido evita la asociación intramolecular entre el iVH y el iVL en ausencia de escisión. Por lo tanto, un dominio pseudo Fv restringido general comprende un iVH y un iVL con regiones marco

que permiten la asociación (cuando está en un formato no restringido) del iVH e iVL, aunque el pseudo dominio Fv resultante no se une a una proteína humana. Los dominios iVH pueden ensamblarse con dominios aVL, y los dominios iVL pueden ensamblarse con dominios aVH, aunque las estructuras resultantes no se unen a CD3.

[0207] Los pseudo dominios Fv restringidos comprenden VH y VL inactivos (iVH e iVL).

[0208] Como apreciarán los expertos en la materia, el orden de VH y VL en un pseudo dominio Fv restringido puede ser (N- a C-terminal) VH-enlazador-VL o VL-enlazador-VH.

[0209] Como se describe en el presente documento, los pseudo dominios Fv restringidos pueden comprender un iVH y un iVL enlazado usando un enlazador no escindible, como se muestra en los Formatos 1, 2 y 4, o con enlazadores escindibles, como se muestra en el Formato 3.

[0210] En general, el dominio Fv restringido contiene dominios VH y VL inertes (por ejemplo, capaz de unirse a CD3 cuando está asociado) y, por lo tanto, tiene la estructura (N-a C-terminal) vhFR1-ivlCDR1-vhFR2-ivlCDR2-vhFR3-ivlCDR3- vhFR4-CNCL-vlFR1-ivhCDR1-vlFR2-ivhCDR2-vlFR3-ivhCDR3-vlFR4.

[0211] De uso particular en la presente invención son dominios pseudo Fv restringidos no escindibles que tienen un iVH que tiene SEQ ID NO: 65 o SEQ ID NO: 69, un iVL que tiene SEQ ID NO: 53 o SEQ ID NO: 57, y un enlazador de dominio que tiene SEQ ID NO: 74.

IX. Formatos de la invención

Como se discute en el presente documento, los constructos profármacos de la invención pueden adoptar varios formatos diferentes, incluidos los formatos escindibles con dominios de unión a TTA duales, formatos no escindibles con dominios de unión a TTA duales (cualquiera de los cuales puede tener los mismos dominios de unión a TTA o diferentes dominios de enlace) y formatos no escindibles con un solo dominio de direccionamiento.

A. Formatos escindibles con doble direccionamiento

[0212] La invención proporciona Formatos escindibles no isomerizantes del tipo "Formato 1" en la figura 1. En esta modalidad, el dominio Fv restringido comprende dominios VH y VL que están unidos usando enlazadores escindibles restringidos y el pseudo dominio Fv restringido usa enlazadores restringidos no escindibles. Para facilitar la discusión, se hace referencia a ambos como "restringidos", pero como se discutió anteriormente y se muestra en la figura 36, figura 37 y figura 38, solo uno de estos debe restringirse, aunque generalmente, cuando ambos enlazadores están restringidos , la proteína tiene mejor expresión.

[0213] Todas las construcciones en el Formato 1 (así como los otros formatos) también tienen un

enlazador escindible (CL) que es escindido por una proteasa tumoral humana.

[0214] La invención proporciona proteínas de profármacos, que comprenden, desde N- hasta C-terminal, (sdABD-TTA1)-dominio enlazador-dominio Fv restringido-enlazador-(sdABD-TTA2)-pseudo dominio Fv restringido-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0215] Como se apreciará por los expertos en la técnica, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido o en un pseudo dominio Fv restringido puede ser (N- a C-terminal) VH-enlazador-VL o VL-enlazador-VH.

[0216] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0217] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVH- CCL-iVL-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0218] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVL-CCL-aVH-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL- CCL-iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0219] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVL-CCL-aVH-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVH- CCL-iVL-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0220] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-NCL-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH e iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5.

[0221] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de orientación se unen al mismo TTA, que puede ser EGFR, EpCAM, FOLR1 o B7H3, cuyas secuencias son representado en la figura 5.

[0222] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a diferentes TTA.

[0223] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la

figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EGFR y EpCAM, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0224] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EGFR y FOLR1, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0225] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de orientación se unen a EGFR y B7H3, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0226] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EpCAM y FOLR1, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0227] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EpCAM y B7H3, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0228] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a B7H3 y FOLR1, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0229] En algunas modalidades, la construcción de profármaco comprende sdABD (TTA1)-dominio enlazador-aVH-CCL-aVL-dominio enlazador-sdABD (TTA2)-CL-iVL-CNCL-iVH-dominio enlazador-sdABD (½). En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de orientación se unen al mismo TTA, que puede ser EGFR, FOLR1, B7H3 o EpCAM, cuyas secuencias son representada en la figura 5, y el CCL y CL se seleccionan de un enlazador que es cortado por MMP9 o meprin, y el sdABD (½) tiene SEQ ID NO: 45.

[0230] En el Formato 1, un enlazador de dominio preferido es SEQ ID NO: 74 (que también sirve como un enlazador restringido no escindible restringido preferido).

[0231] En el Formato 1, las construcciones preferidas son Pro140 y Pro140b.

B. Formatos no escindibles

[0232] Como se muestra en la figura 2, la invención proporciona Formatos no isomerizantes no escindibles. En esta modalidad, se entiende que lo "no escindible" se aplica únicamente al enlace del dominio Fv restringido, ya que existe el sitio de escisión activante en la construcción del profármaco. En esta modalidad, el dominio Fv restringido comprende dominios VH y VL que están enlazados usando enlazadores no escindibles restringidos y el pseudo dominio Fv restringido usa enlazadores no escindidos restringidos.

[0233] Como apreciarán los expertos en la técnica, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido o en un pseudo dominio Fv restringido puede ser VH-enlazador-VL o VL (N- a C-terminal)-enlazador-VH.

[0234] La invención proporciona proteínas de profármacos, que comprenden, desde el N- a C-terminal, sdABD(TTA1)-enlazador de dominio-dominio Fv restringido-enlazador de dominio-sdABD(TTA2)-enlazador escindible-pseudo dominio Fv restringido-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0235] Como apreciarán los expertos en la técnica, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido o en un pseudo dominio Fv restringido puede ser VH-enlazador-VL o VL (N- a C-terminal)-enlazador-VH.

[0236] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- a C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL- CNCL-iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0237] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-dominio enlazador-(sdABD-TTA2)-CL-iVH- CNCL-iVL-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0238] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVL-CNCL-aVH-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL- CNCL-iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0239] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVL-CNCL-aVH-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVH- CNCL-iVL-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0240] En algunas modalidades, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal:

(sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de orientación se unen al mismo TTA, que puede ser EGFR, EpCAM, FOLR1 o B7H3, cuyas secuencias son representado en la figura 5.

[0241] En algunas modalidades, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a diferentes TTA.

[0242] En algunas modalidades, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-dominio enlazador-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EGFR y EpCAM, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0243] En algunas modalidades, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EGFR y FOLR1, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0244] En algunas modalidades, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EGFR y B7H3, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0245] En algunas modalidades, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-dominio enlazador-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EpCAM y FOLR1, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0246] En algunas modalidades, la proteína profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-dominio enlazador-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-

CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a EpCAM y B7H3, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0247] En algunas modalidades, la proteína profármaco comprende, desde N- hasta C-terminal: (sdABD-TTA1)-dominio enlazador-aVH-CNCL-aVL-dominio enlazador-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de direccionamiento se unen a FOLR1 y B7H3, y los sdABD-TTA tienen las secuencias en la figura 5.

[0248] En algunas modalidades, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA1)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-enlazador de dominio-(sdABD-TTA2)-CL-iVL-CNCL- iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA. En esta modalidad, los aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, los dos dominios de orientación se unen al mismo TTA, que puede ser EGFR, FOLR1, B7H3 o EpCAM, cuyas secuencias son representada en la figura 5, y el CCL y CL se seleccionan de un enlazador que es cortado por MMP9 o meprin, y el sdABD (½) tiene SEQ ID NO: 45.

[0249] En el Formato 2, un enlazador de dominio preferido es SEQ ID NO: 74 (que también sirve como un enlazador restringido no escindible preferido).

[0250] En el Formato 2, las modalidades de uso particular incluyen, pero no se limitan a, Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431.

C. Construcciones individuales de TTA

[0251] Como se muestra en la figura 4, las construcciones de "Formato 4" también se incluyen en las composiciones de la invención, que son similares a las construcciones de Formato 2 pero sin un segundo TTA ABD. En esta modalidad, se entiende que lo "no escindible" se aplica únicamente al enlace del dominio Fv restringido, ya que existe el sitio de escisión activante en la construcción del profármaco. En esta modalidad, el dominio Fv restringido comprende dominios VH y VL que están enlazados usando enlazadores no escindibles restringidos y el pseudo dominio Fv restringido usa enlazadores no escindidos restringidos.

[0252] Como se apreciará por los expertos en la técnica, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido o en un pseudo dominio Fv restringido puede ser (VN-C-terminal) VH-enlazador-VL o VL -enlazador-VH.

[0253] La invención proporciona proteínas de profármacos, que comprenden, desde N- hasta C-

terminal, sdABD(TTA)-enlazador de dominio-dominio Fv restringido-enlazador escindible- sdABD-HSA-pseudo dominio Fv restringido. (Tenga en cuenta que para todas las construcciones para este formato, el sdABD-HSA generalmente no tiene una etiqueta His6, aunque puede incluirse).

[0254] Como apreciarán los expertos en la técnica, el orden de VH y VL en un dominio Fv restringido o en un pseudo dominio Fv restringido puede ser VH-enlazador-VL o VL (N- a C-terminal)-enlazador-VH.

[0255] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína de profármaco comprende, desde el N- a C-terminal: (sdABD-TTA)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-CL-(sdABD-HSA)-enlazador de dominio-iVL- CNCL-iVH.

[0256] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-CL-(sdABD-HSA)-enlazador de dominio-iVH- CNCL-iVL.

[0257] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína de profármaco comprende, desde el N- al C-terminal: (sdABD-TTA)-enlazador de dominio-aVL-CNCL-aVH-CL-(sdABD-HSA)-enlazador de dominio-iVH- CNCL-iVL.

[0258] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína de profármaco comprende, desde el N- a C-terminal: (sdABD-TTA)-enlazador de dominio-aVL-CNCL-aVH-CL-(sdABD-HSA)-enlazador de dominio-iVL- CNCL-iVH.

[0259] Por lo tanto, en una modalidad, la proteína profármaco comprende, desde el N- a C-terminal: (sdABD-TTA)-enlazador de dominio-aVH-CNCL-aVL-CL-(sdABD-HSA)-enlazador de dominio-iVL-CNCL-iVH. En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL tienen las secuencias que se muestran en la figura 5. En esta modalidad, el dominio de direccionamiento se une a un TTA que puede ser EGFR, EpCAM, FOLR1 o B7H3, cuyas secuencias se representan en la figura 5.

[0260] En el Formato 4, un enlazador de dominio preferido es SEQ ID NO: 74 (que también sirve como un enlazador restringido no escindible restringido preferido).

[0261] En el Formato 4, un sdABD-HSA preferido es el de SEQ ID NO: 45.

D. Dos composiciones proteicas

[0262] En algunas modalidades, las composiciones de la invención comprenden dos moléculas diferentes, a veces denominadas "hemi-COBRAs™", o "hemi-construcciones", que en ausencia de escisión, se asocian intramolecularmente para formar pseudo-Fvs. En presencia de la proteasa, los sitios de escisión se escinden, liberando los dominios variables inertes, y el par de proteínas forma un dominio de unión a antígeno activo a CD3, como se representa generalmente en la figura 3.

[0263] Lo importante en el diseño de las hemi-construcciones es que el dominio variable activo y el sdABD-TTA permanecen juntos después de la escisión, de modo que las dos porciones escindidas se mantienen juntas por el receptor de antígeno tumoral en la superficie del tumor y luego puede formar un dominio de unión activo anti-CD3.

[0264] Hay dos construcciones generales de Formato 3 diferentes, aquellas en las que cada miembro del par tiene un único sdABD-TTA (figura 3A) y aquellas con dos diferentes sdABD-TTA, cada una con un TTA diferente (figura 3B).

1. Construcciones Hemi-COBRA™ con dominios de unión a TTA únicos (Formato 3A)

[0265] En algunas modalidades, el primer hemi-COBRA™ tiene, desde N- hasta C-terminal, sdABD (TTA1)- enlazador de dominio -aVH-CL-iVL-enlazador de dominio- sdABD (½) y el segundo tiene sdABD (½)-enlazador de dominio -iVH-CL-aVL- enlazador de dominio -sdABD (TTA2). En esta modalidad, aVH, aVL, iVH, iVL y sdABD (½) tienen las secuencias que se muestran en la figura 5, y sdABD-TTAa se unen a EGFR humano, EpCAM, FOLR1 y/o B7H3, y tienen una secuencia representada en la figura 5.

2. Construcciones Hemi-COBRA™ con ABD TTA duales

[0266] En algunas modalidades, las construcciones de profármaco emparejadas pueden tener dos dominios de unión a sdABD-TTA por construcción, como se muestra en la figura 3B. En estas modalidades, el primer miembro del par comprende, desde el N- al C-terminal, sdABD-TTA1-enlazador de dominio-sdABD-TTA2-enlazador de dominio-aVH-CL-iVL-enlazador de dominio-sdABD (HAS), y el segundo miembro comprende, desde el N al C terminal, sdABD-TTA1-enlazador de dominio-sdABD-TTA2-aVL-CL-iVH-enlazador de dominio-sdABD-HSA.

[0267] Los dos sdABD-TTA en cada miembro del par son diferentes, pero generalmente ambos miembros (hemi-COBRAs™) tienen los mismos dos sdABD-TTA, por ejemplo ambos tienen EGFR y FOLR1 o EGFR y B7H3, etc.

[0268] Los dos sdABD-TTA se seleccionan en algunas modalidades de las que se muestran en la figura 5.

X. Métodos para hacer las composiciones de la invención

[0269] Las composiciones de profármacos de la invención se preparan como generalmente apreciarán los expertos en la técnica y se describen a continuación.

[0270] La invención proporciona composiciones de ácido nucleico que codifican las composiciones

de profármacos de la invención. Como apreciarán los expertos en la técnica, las composiciones de ácido nucleico dependerán del formato del(de los) polipéptido(s) de profármacos. Así, por ejemplo, cuando el formato requiere dos secuencias de aminoácidos, como las construcciones del "Formato 3", se pueden incorporar dos secuencias de ácido nucleico en uno o más vectores de expresión para la expresión. De manera similar, las construcciones de profármacos que son un polipéptido único (Formatos 1, 2 y 4), necesitan un único ácido nucleico en un solo vector de expresión para la producción.

[0271] Como se sabe en la técnica, los ácidos nucleicos que codifican los componentes de la invención pueden incorporarse en vectores de expresión como se conoce en la técnica, y dependiendo de las células huésped utilizadas para producir las composiciones de profármacos de la invención. En general, los ácidos nucleicos están operativamente unidos a cualquier número de elementos reguladores (promotores, origen de replicación, marcadores seleccionables, sitios de unión a ribosomas, inductores, etc.). Los vectores de expresión pueden ser vectores extracromosómicos o integradores.

[0272] Los ácidos nucleicos y/o vectores de expresión de la invención se transforman luego en cualquier número de tipos diferentes de células huésped como es bien conocido en la técnica, incluyendo células de mamífero, bacterianas, de levadura, de insectos y/o fúngicas, con mamíferos. células (por ejemplo, células CHO, células 293), encontrando uso en muchas modalidades.

[0273] Las composiciones de profármacos de la invención se preparan cultivando células huésped que comprenden los vectores de expresión como es bien conocido en la técnica. Una vez producidos, se realizan los pasos tradicionales de purificación de anticuerpos, que incluyen un paso de cromatografía de afinidad de proteína A y/o un paso de cromatografía de intercambio iónico.

XI. Formulación y administración de las composiciones de profármacos de la invención

[0274] Las formulaciones de las composiciones de profármacos usadas de acuerdo con la presente invención se preparan para almacenamiento mezclando los profármacos (proteínas individuales en el caso de los Formatos 1, 2 y 4 y dos proteínas en el caso del Formato 3) que tienen el grado deseado de pureza con portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables opcionales (como se describe generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. [1980]), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

[0275] Las composiciones de profármacos de la invención se administran a un sujeto, de acuerdo

con métodos conocidos, tales como la administración intravenosa como un bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo.

[0276] Las composiciones de profármacos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer.

XII. EJEMPLOS

A. Ejemplo 1: Construcción y purificación de pro construcción

[0277] Transfecciones

[0278] Cada proteína (por ejemplo, proteínas individuales para los Formatos 1, 2 y 4) o pares de construcciones (Formato 3) se expresaron a partir de un vector de expresión separado (derivado pcdna3.4). Se mezclaron y transfectaron cantidades iguales de ADN plasmídico que codificaba el par de construcciones de hemi-cobra o de cadena única a células Expi293 siguiendo el protocolo de transfección de la fabricación. Los medios acondicionados se cosecharon 5 días después de la transfección por centrifugación (6000 rpm x 25') y filtración (filtro de 0.2 µM). La expresión de proteínas fue confirmada por SDS-PAGE. Las construcciones se purificaron y la composición de regulador de pH final fue: citrato 25 mM, arginina 75 mM, NaCl 75 mM, sacarosa al 4%, pH 7. Las preparaciones finales se almacenaron a -80°C.

[0279] Activación de MMP9

[0280] La MMP9 humana recombinante (rh) se activó de acuerdo con el siguiente protocolo. La MMP-9 humana recombinante (R&D # 911-MP-010) está a 0.44 mg/ml (4.7 uM). El acetato de p-aminofenilmercurio (APMA) (Sigma) se prepara a la concentración madre de 100 mM en DMSO. El regulador de pH de ensayo es Tris 50 mM, pH 7,5, CaCl2 10 mM, NaCl 150 mM, Brij-35 al 0.05%.

[0281] Diluir rhMMP9 con regulador de pH de ensayo a ~100 ug/ml (25 ul hMMP9 + 75 uL regulador de pH de ensayo)

[0282] Agregue acetato de p-aminofenilmercúrico (APMA) de solución madre 100 mM en DMSO a una concentración final de 1 mM (1 ul a 100 ul)

[0283] Incubar a 37°C durante 24 horas

[0284] Diluir MMP9 a 10 ng/ul (agregar 900 ul de regulador de pH de ensayo a 100 ul de solución activada)

[0285] La concentración de rhMMP9 activado es ~100 nM.

[0286] Escisión de construcciones para ensayos TDCC

[0287] Para escindir las construcciones, se suministraron 100 ul de la muestra de proteína a una

concentración de 1 mg/ml (10.5 uM) en el regulador de pH de formulación (ácido cítrico 25 mM, L-arginina 75 mM, NaCl 75 mM, sacarosa al 4%) con $CaCl_2$ hasta 10 mM. Se añadió rhMMP9 activado a la concentración 20-35 nM. La muestra se incubó a temperatura ambiente durante la noche (16-20 h). La integridad de la escisión se verificó utilizando SDS PAGE (10-20% TG, regulador de pH de ejecuciónTG, 200v, 1hr). Las muestras fueron típicamente escindidas en un 98%.

B. Ejemplo 2: Ensayos de citotoxicidad celular dependiente de células T (TDCC)

[0288] Las células HT-29 transducidas con luciferasa de luciérnaga se cultivaron hasta aproximadamente 80% de confluencia y se separaron con Versene (EDTA 0,48 mM en PBS - Ca - Mg). Las células se centrifugaron y se resuspendieron en medio TDCC (FBS inactivado por calor al 5% en RPMI 1640 con HEPES, GlutaMax, piruvato de sodio, aminoácidos no esenciales y β-mercaptoetanol). Las células Pan-T humanas purificadas se descongelaron, se centrifugaron y se resuspendieron en medio TDCC.

[0289] Se añadió un co-cultivo de células HT-29_Luc y células T a placas de cultivo celular de 384 pocillos. Luego se agregaron COBRA diluidos en serie al co-cultivo y se incubaron a 37°C durante 48 horas. Finalmente, se añadió a las placas un volumen igual de reactivo de ensayo de luciferasa SteadyGlo y se incubó durante 20 minutos. Las placas se leyeron en Perkin Elmer Envision con un tiempo de exposición de 0.1s/pozo. La luminiscencia total se registró y los datos se analizaron en GraphPad Prism 7.

C. Ejemplo 3: Diseño de protocolo general del modelo de eficacia de transferencia de células T adoptivo *in vivo*

[0290] Estos protocolos se usaron en muchos de los experimentos de las figuras. Se implantaron células tumorales subcutáneas (SC) en el flanco derecho de ratones NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) (The Jackson Laboratory, Cat. No. 005557) y se les permitió crecer hasta un tumor establecido con un volumen medio de alrededor Se alcanzaron 200 mm^3. En paralelo, se cultivaron células T humanas en medios de células T (X-VIVO 15 [Lonza, Cat. No. 04-418Q], suero humano al 5%, penicilina/estreptomicina al 1%, 2-mercaptoetanol 0.01 mM) en un G-Rex100M matraz permeable a los gases (Wilson Wolf Cat. No. 81100S) con MACSiBeads del kit de activación/expansión de células T (Miltenyi Cat. No. 130-091-441) durante aproximadamente 10 días y suplementado con proteína recombinante de IL-2 humana. El crecimiento del tumor en ratones y la activación/expansión de células T humanas se coordinaron de manera que el día 0 del estudio los ratones se aleatorizaron en grupos (N = 6) en función del tamaño del tumor; cada uno

se inyectó por vía intravenosa (IV) con 2.5x10^6 células T humanas cultivadas y se les administró la primera dosis de COBRA o moléculas de control. Los ratones se dosificaron cada 3 días durante 7 dosis (días 0, 3, 6, 9, 12, 15 y 18) y luego se siguieron durante 2-3 semanas adicionales hasta que los tumores alcanzaron un volumen >2000 mm^3 o se terminó el estudio. Los volúmenes tumorales se midieron cada 3 días.

D. Ejemplo 4: Actividad in vivo con EGFR/MMP9 Hemi-COBRA Par Pro77 y Pro53

[0291] Se implantaron 5 x 10^6 células LoVo o 5 x 10^6 células HT29 por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) (The Jackson Laboratory, Cat. No. 005557) y se dejaron crecer hasta que se establecieron los tumores. En paralelo, se cultivaron células T humanas en medios de células T (X-VIVO 15 [*Lonza*, Cat. No. 04-418Q], suero humano al 5%, penicilina/estreptomicina al 1%, 2-mercaptoetanol 0.01 mM) en un G-Rex100M matraz permeable a los gases (Wilson Wolf Cat. No. 81100S) con MACSiBeads del kit de activación/expansión de células T (Miltenyi Cat. No. 130-091-441) durante 10 días y suplementado con proteína recombinante de IL-2 humana. El crecimiento del tumor en ratones y la activación/expansión de células T humanas se coordinaron de manera que el día 0 del estudio los ratones se aleatorizaron en grupos (N = 6) en función del tamaño del tumor; cada uno se inyectó por vía intravenosa (IV) con 2.5x10^6 células T humanas cultivadas y se les administró la primera dosis de COBRA o moléculas de control. Los ratones se dosificaron cada 3 días durante 7 dosis (días 0, 3, 6, 9, 12, 15 y 18) y luego se siguieron hasta que los tumores alcanzan> 2000 mm3 en volumen o se terminó el estudio. Los grupos recibieron 0.2 mg/kg (mpk) del anticuerpo biespecífico Pro51 de control positivo anti-EGFR x CD3 (bsAb), 0.5 mpk de la lisozima anti-huevo de gallina de control negativo (HEL) x CD3 bsAb Pro98, 0.5 mpk cada uno de los MMP9 enlazador escindible que contiene el par hemi-COBRA anti-EGFR Pro77 y Pro53, o 0,5 mpk cada uno de los enlazadores no escindibles (NCL) que contiene el par hemi-COBRA anti-EGFR Pro74 y Pro72. Los volúmenes tumorales se midieron cada 3 días.

E. Ejemplo 5: Actividad *in vivo* con EGFR/MMP9 COBRA Pro140

[0292] Se implantaron 5 x 10^6 células LoVo o 5 x 10^6 células HT29 por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) (The Jackson Laboratory, Cat. No. 005557) y se dejaron crecer hasta que se establecieron los tumores. En paralelo, las células T humanas se cultivan en medio de células T (X-VIVO 15 [*Lonza*, No de cat. 04-418Q], suero humano al 5%, penicilina/estreptomicina al 1%, 2-mercaptoetanol 0.01 mM) en un G-Rex100M matraz permeable a los gases (Wilson Wolf Cat. No. 81100S) con MACSiBeads del kit de

activación/expansión de células T (Miltenyi Cat. No. 130-091-441) durante 10 días y suplementado con proteína recombinante de IL-2 humana. El crecimiento del tumor en ratones y la activación/expansión de células T humanas se coordinaron de manera que el día 0 del estudio los ratones se aleatorizaron en grupos (N = 6) en función del tamaño del tumor; cada uno se inyectó por vía intravenosa (IV) con $2.5x10^6$ células T humanas cultivadas y se les administró la primera dosis de COBRA o moléculas de control. Los ratones se dosificaron cada 3 días durante 7 dosis (días 0, 3, 6, 9, 12, 15 y 18) y luego se siguieron hasta que los tumores alcanzan >2000 mm^3 en volumen o se terminó el estudio. Los grupos recibieron 0.2 mpk del anticuerpo biespecífico Pro51 de control positivo anti-EGFR x CD3 (bsAb), 0.5 mpk de la lisozima anti-huevo de gallina de control negativo (HEL) x CD3 bsAb Pro98, o 0.5 mpk del enlazador escindible MMP9 que contiene anti EGFR COBRA Pro140. Los volúmenes tumorales se midieron cada 3 días.

F. Ejemplo 6: Actividad *in vivo* con EGFR/MMP9 COBRA Pro186

[0293] Se implantaron 5 x 10^6 células HT29 por vía subcutánea en el flanco derecho de ratones NSG (NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) (The Jackson Laboratory, Cat. No. 005557) y se les permitió crecer hasta que se establecieron los tumores. En paralelo, las células T humanas se cultivan en medios de células T (X-VIVO 15 [*Lonza*, No. de cat. 04-418Q], suero humano al 5%, penicilina/estreptomicina al 1%, 2-mercaptoetanol 0.01 mM) en un G-Rex100M matraz permeable a los gases (Wilson Wolf Cat. No. 81100S) con MACSiBeads del kit de activación/expansión de células T (Miltenyi Cat. No. 130-091-441) durante 10 días y suplementado con proteína recombinante de IL-2 humana. El crecimiento del tumor en ratones y la activación/expansión de células T humanas se coordinaron de manera que el día 0 del estudio los ratones se aleatorizaron en grupos (N = 6) en función del tamaño del tumor; cada uno se inyectó por vía intravenosa (IV) con $2.5x10^6$ células T humanas cultivadas y se les administró la primera dosis de COBRA o moléculas de control. Los ratones se dosificaron cada 3 días durante 7 dosis (días 0, 3, 6, 9, 12, 15 y 18) y luego se siguieron hasta que los tumores alcanzan >2000 mm^3 en volumen o se terminó el estudio. Los grupos recibieron 0,1 mg/kg (mpk) del anticuerpo biespecífico Pro51 de control positivo anti-EGFR x CD3 (bsAb), 0.3 mpk del enlazador de control no escindible (NCL) que contiene COBRA Pro214 anti-EGFR, 0,1 o 0.3 mpk del enlazador divisible MMP9 que contiene anti-EGFR COBRA Pro140, o 0.1 o 0.3 mpk del enlazador divisible MMP9 que contiene anti-EGFR COBRA Pro186. Los volúmenes tumorales se midieron cada 3 días.

G. Ejemplo: humanización exitosa de secuencias anti-EGFR

[0294] Los resultados se muestran a continuación.

Molécula	KD (M)	Kon (1/Ms)	Kdis(1/s)
Pro22 (EGFR parental)	2.58E-09M/2.6 nM	2.05E+05	5.27E-04
Pro90 (hEGFR1)	2.00E-09M/2.0 nM	2.21E+05	4.40E-04
Pro48 (EGFR2)	2.89E-09M/2.9 nM	6.09E+05	1.76E-03
Pro137 (hEGFR2)	4.36E-09M/4.4. nM	5.85E+05	2.55E-03
Pro51 (hEGFR2)	3.27E-09M/3.2 nM	6.45E+05	2.11E-03
Pro201 (hEGFR2 con 2 sitios de unión)	2.25E-12M/2.3 pM	1.55E+06	3.48E-06

[0295] Estos resultados muestran que la humanización de los dominios de unión de EGFR fue exitosa y que existe una fuerte avidez por el EGFR objetivo cuando hay dos sitios de unión en la molécula.

[0296] Ejemplo: humanización exitosa de sdABD de EpCAM

[0297] Los resultados se muestran a continuación.

Clon	Afinidad de union humana (nM)	Afinidad de union Cyno (nM)	Reactividad cruzada Cyno/Humana
VIB-13	2.3	11.6	5
hVIB-13	2.8	12.7	4.5
VIB-23	4.2	46.7	11.1
hVIB-23	4.1	58.8	12.6

[0298] Estos resultados muestran que la humanización de los dominios de unión de EpCAM fue exitosa.

XIII. REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA);

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

|ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un segundo enlazador de dominio;

e) un segundo sdABD-TTA;

f) un enlazador escindible (CL);

g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable ligero;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable pesado;

h) un tercer enlazador de dominio; y

i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

2. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un primer sdABD-TTA;

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

ii) un enlazador escindible restringido (CCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un segundo enlazador de dominio;

e) un segundo sdABD-TTA;

f) un enlazador escindible (CL);

g) un dominio pseudo Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable pesado;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable ligero;

h) un tercer enlazador de dominio; y

i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

3. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

4. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

5. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

6. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

7. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA es el mismo.

8. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6,

caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son diferentes.

9. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 caracterizada porque dicho primer y segundo TTA se seleccionan de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3.

10. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizada porque dichos primer y segundo sdABD-TTA se seleccionan del grupo que consiste en la SEQ IDNO: 1, SEQ IDNO: 5, SEQ IDNO: 9, SEQ ID NO: 13 , SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

11. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45.

12. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicho enlazador escindible se escinde por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, catepsina S, catepsina K, catespina L, GranzimaB, uPA, Kallekriein7, matriptasa y trombina.

13. La proteína de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431.

14. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 14.

16. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 15.

17. Un método para preparar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 16 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.

18. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a un paciente.

19. Una composición que comprende:

a) una primera proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un primer sdABD-TTA;

ii) un primer enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3;

iv) un segundo enlazador de dominio;

v) un primer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

a) una segunda proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un tercer sdABD que se une a un antígeno objetivo tumoral humano;

ii) un tercer enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena ligera variable que comprende un VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio pesado variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3;

iv) un cuarto enlazador de dominio;

v) un cuarto sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

donde

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

en donde dicho primer y tercer sdABD se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

20. La proteína de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son iguales.

21. La proteína de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son diferentes.

22. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizada porque dichos sdABD tercero y cuarto tienen la SEQ ID NO: 45.

23. Una composición de ácido nucleico que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica una primera proteína de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22; y

b) un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22.

24. Una composición de vector de expresión que comprende:

a) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 23; y

b) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 23.

25. Una célula huésped que comprende la composición del vector de expresión de la reivindicación 24.

26. Un método para preparar una composición que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 25 en condiciones en las que dichas proteínas se expresan y recuperan dichas proteínas.

27. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 a un paciente.

28. Una composición que comprende:

a) una primera proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un primer sdABD-TTA;

ii) un primer enlazador de dominio;

iii) un segundo sdABD-TTA;

iv) un segundo enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3;

iv) un enlazador de tercer dominio; y

v) un sdABD-HSA;

a) una segunda proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un tercer sdABD-TTA;

ii) un cuarto enlazador de dominio;

iii) un cuarto sdABD-TTA;

iv) un quinto enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N a C terminal:

1) una cadena ligera variable que comprende un VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer dominio pesado pseudo variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3;

iv) un enlazador de sexto dominio;

v) un sdABD-HSA;

donde

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque dichos sdABD-HSA tienen la SEQ ID NO: 45.

30. Una composición de ácido nucleico que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica una primera proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29; y

b) un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29, respectivamente.

31. Una composición de vector de expresión que comprende:

a) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 30; y

b) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 30.

32. Una célula huésped que comprende la composición del vector de expresión de la reivindicación 31.

33. Un método para preparar una composición que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 32 en condiciones en las que dichas proteínas se expresan y recuperan dichas proteínas.

34. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29 a un paciente.

35. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un

antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA);

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un enlazador escindible (CL);

e) un segundo sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

f) un enlazador de dominio;

g) un dominio pseudo Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable ligero;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable pesado;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

36. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

37. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

38. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

39. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

40. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 35 a 39, caracterizada porque dicho TTA se selecciona de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3.

41. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, caracterizada porque dicho sdABD-TTA se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

42. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41, caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45.

43. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, caracterizada porque dicho enlazador escindible es escindido por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, catepsina S, catepsina K, catespina L, GranzimaB, uPA , Kallekrien7, matriptasa y trombina.

44. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque comprende Pro258, Pro356, Pro359, Pro388 y Pro364.

45. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44.

46. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 45.

47. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 46.

48. Un método para fabricar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 47 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.

49. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44 a un paciente.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a construcciones de activación redirigidas biespecíficas convencionales, o COBRA, que se administran en un formato profármaco activo. Tras la exposición a las proteasas tumorales, las construcciones se escinden y activan, de modo que pueden unirse tanto a los antígenos objetivo tumorales (TTA) como a CD3, reclutando así las células T que expresan CD3 al tumor, lo que da como resultado el tratamiento.

Confidencial

REIVINDICACIONES

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

1. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA);

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

|ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un segundo enlazador de dominio;

e) un segundo sdABD-TTA;

f) un enlazador escindible (CL);

g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable ligero;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable pesado;

h) un tercer enlazador de dominio; y

i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

2. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un primer sdABD-TTA;

b) un primer enlazador de dominio;

Confidencial

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

ii) un enlazador escindible restringido (CCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un segundo enlazador de dominio;

e) un segundo sdABD-TTA;

f) un enlazador escindible (CL);

g) un dominio pseudo Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable pesado;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable ligero;

h) un tercer enlazador de dominio; y

i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

3. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

4. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

5. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo

Confidencial

dominio pesado variable.

6. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

7. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA es el mismo.

8. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son diferentes.

9. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 caracterizada porque dicho primer y segundo TTA se seleccionan de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3.

10. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizada porque dichos primer y segundo sdABD-TTA se seleccionan del grupo que consiste en la SEQ IDNO: 1, SEQ IDNO: 5, SEQ IDNO: 9, SEQ ID NO: 13 , SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

11. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45.

12. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque dicho enlazador escindible se escinde por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, catepsina S, catepsina K, catespina L, GranzimaB, uPA, Kallekriein7, matriptasa y trombina.

13. La proteína de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431.

14. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación

Confidencial

14.

16. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 15.

17. Un método para preparar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 16 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.

18. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a un paciente.

19. Una composición que comprende:

a) una primera proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un primer sdABD-TTA;

ii) un primer enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3;

iv) un segundo enlazador de dominio;

v) un primer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

a) una segunda proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un tercer sdABD que se une a un antígeno objetivo tumoral humano;

ii) un tercer enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena ligera variable que comprende un VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio pesado variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3;

iv) un cuarto enlazador de dominio;

v) un cuarto sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

donde

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son

Confidencial

capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

en donde dicho primer y tercer sdABD se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

20. La proteína de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son iguales.

21. La proteína de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son diferentes.

22. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizada porque dichos sdABD tercero y cuarto tienen la SEQ ID NO: 45.

23. Una composición de ácido nucleico que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica una primera proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22; y

b) un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22.

24. Una composición de vector de expresión que comprende:

a) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 23; y

b) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 23.

25. Una célula huésped que comprende la composición del vector de expresión de la reivindicación 24.

26. Un método para preparar una composición que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 25 en condiciones en las que dichas proteínas se expresan y recuperan dichas proteínas.

27. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 a un paciente.

Confidencial

28. Una composición que comprende:

a) una primera proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un primer sdABD-TTA;

ii) un primer enlazador de dominio;

iii) un segundo sdABD-TTA;

iv) un segundo enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N- a C-terminal:

1) una cadena pesada variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer pseudo dominio ligero variable que comprende iVLCDR1, iVLCDR2 e iVLCDR3;

iv) un enlazador de tercer dominio; y

v) un sdABD-HSA;

a) una segunda proteína que comprende, de N- a C-terminal:

i) un tercer sdABD-TTA;

ii) un cuarto enlazador de dominio;

iii) un cuarto sdABD-TTA;

iv) un quinto enlazador de dominio;

iii) un pseudo dominio Fv que comprende, de N a C terminal:

1) una cadena ligera variable que comprende un VLCDR1, VLCDR2 y VLCDR3;

2) un enlazador escindible; y

3) un primer dominio pesado pseudo variable que comprende iVHCDR1, iVHCDR2 e iVHCDR3;

iv) un enlazador de sexto dominio;

v) un sdABD-HSA;

donde

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unirse a CD3 humano cuando está asociado;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo;

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado

Confidencial

variable se asocian intermolecularmente para formar un Fv inactivo.

29. La composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada porque dichos sdABD-HSA tienen la SEQ ID NO: 45.

30. Una composición de ácido nucleico que comprende:

a) un primer ácido nucleico que codifica una primera proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29; y

b) un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29, respectivamente.

31. Una composición de vector de expresión que comprende:

a) un primer vector de expresión que comprende el primer ácido nucleico de la reivindicación 30; y

b) un segundo vector de expresión que comprende el segundo ácido nucleico de la reivindicación 30.

32. Una célula huésped que comprende la composición del vector de expresión de la reivindicación 31.

33. Un método para preparar una composición que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 32 en condiciones en las que dichas proteínas se expresan y recuperan dichas proteínas.

34. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29 a un paciente.

35. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

a) un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA);

b) un primer enlazador de dominio;

c) un dominio Fv restringido que comprende:

i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;

ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y

iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3;

d) un enlazador escindible (CL);

e) un segundo sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

Confidencial

f) un enlazador de dominio;

g) un dominio pseudo Fv restringido que comprende:

i) un primer pseudo dominio variable ligero;

ii) un enlazador no escindible (NCL); y

iii) un primer pseudo dominio variable pesado;

en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3;

dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y

dicho primer dominio ligero variable y dicho primer pseudo dominio pesado variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

36. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

37. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio pesado variable es N-terminal a dicho primer dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

38. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

39. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque dicho primer dominio ligero variable es N-terminal a dicho primer dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

40. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 35 a 39, caracterizada porque dicho TTA se selecciona de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3.

41. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, caracterizada porque dicho sdABD-TTA se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.

42. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41,

Confidencial

caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45.

43. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, caracterizada porque dicho enlazador escindible es escindido por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, catepsina S, catepsina K, catespina L, GranzimaB, uPA , Kallekrien7, matriptasa y trombina.

44. La proteína de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque comprende Pro258, Pro356, Pro359, Pro388 y Pro364.

45. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44.

46. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 45.

47. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 46.

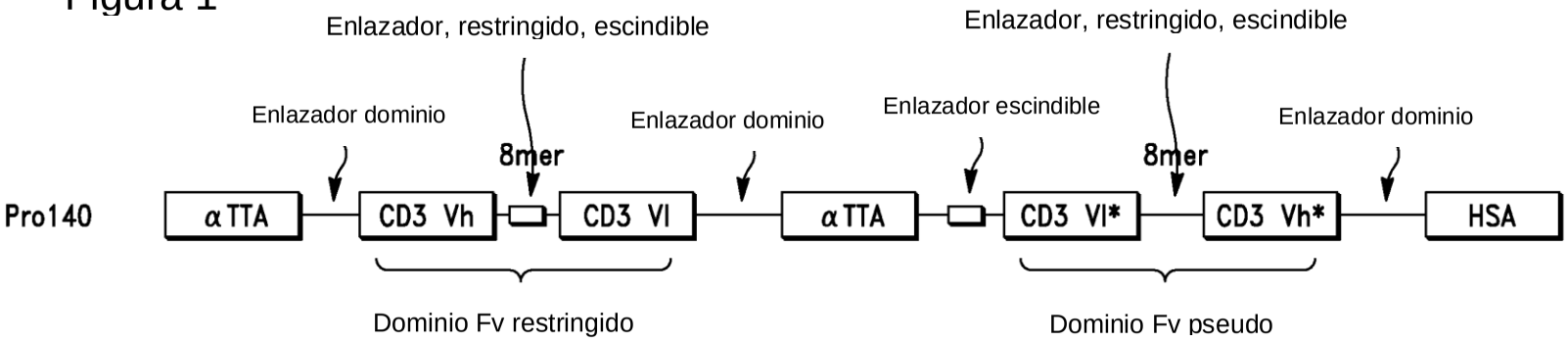
48. Un método para fabricar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 47 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.

49. Un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44 a un paciente.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a construcciones de activación redirigidas biespecíficas convencionales, o COBRA, que se administran en un formato profármaco activo. Tras la exposición a las proteasas tumorales, las construcciones se escinden y activan, de modo que pueden unirse tanto a los antígenos objetivo tumorales (TTA) como a CD3, reclutando así las células T que expresan CD3 al tumor, lo que da como resultado el tratamiento.

Figura 1


Enlazador, restringido, escindible
Enlazador, restringido, escindible
Enlazador dominio
Enlazador dominio
Enlazador escindible
Enlazador dominio
8mer
8mer
Pro140
αTTA
CD3 Vh
CD3 Vl
αTTA
CD3 Vl*
CD3 Vh*
HSA
Dominio Fv restringido
Dominio Fv pseudo

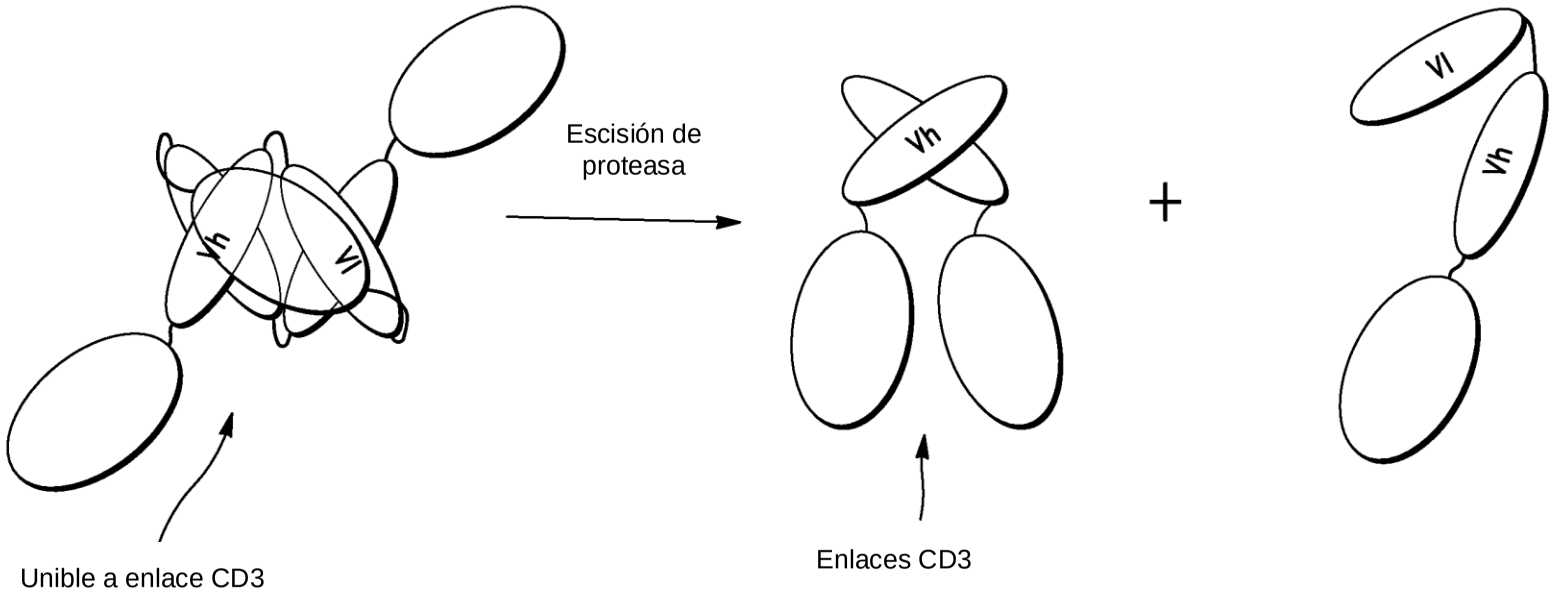

Vh
Vl
Escisión de proteasa
Vh
+
Vl
Vh
Unible a enlace CD3
Enlaces CD3

Figura 2

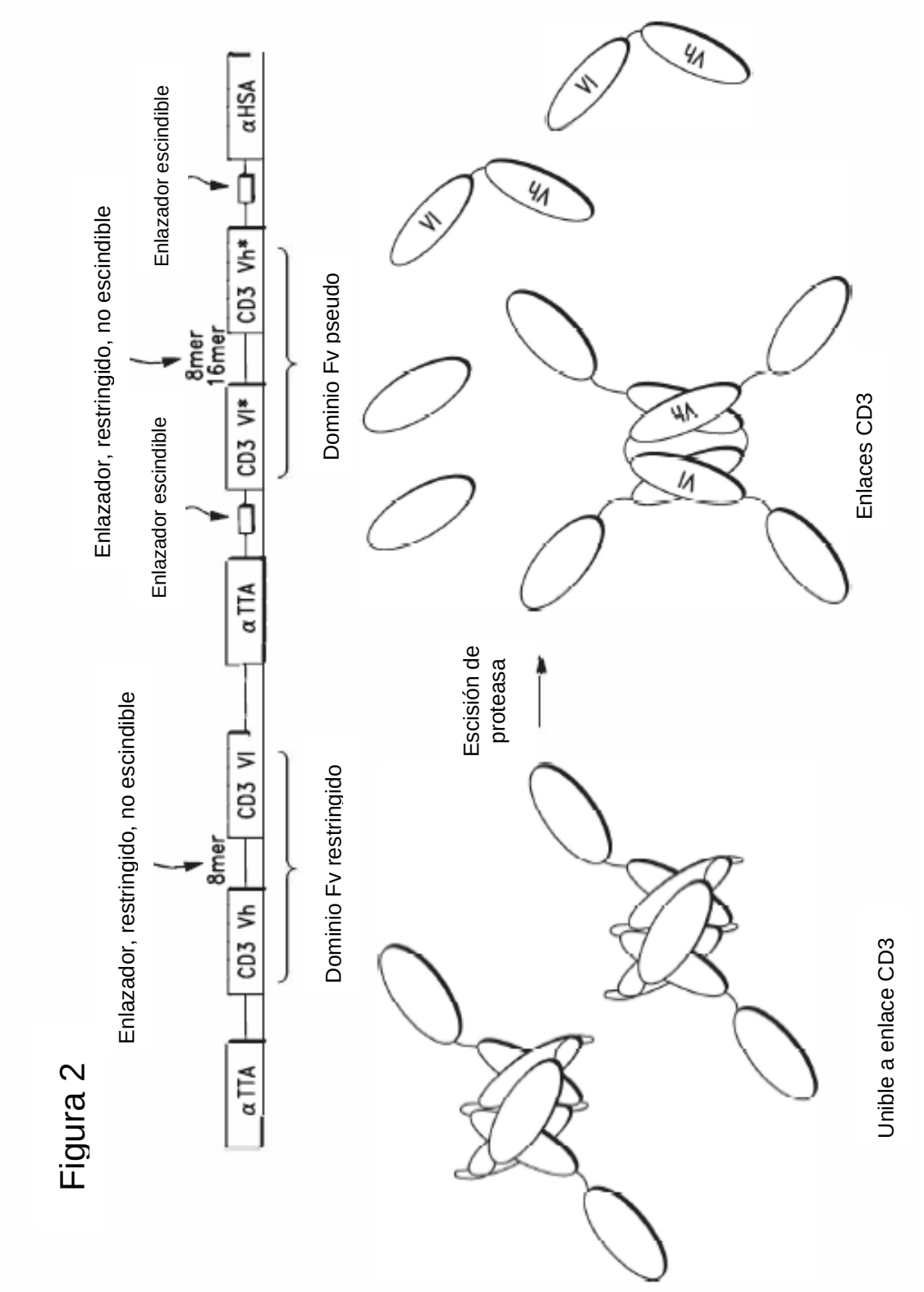
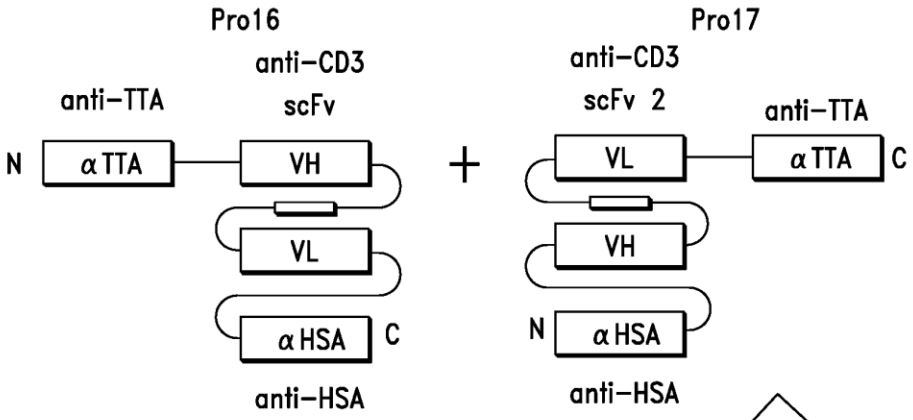

Enlazador, restringido, no escindible
Enlazador escindible
Enlazador escindible
Enlazador, restringido, no escindible
8mer
16mer
8mer
αTTA
CD3 Vh
CD3 Vl
αTTA
CD3 Vl*
CD3 Vh*
αHSA
Dominio Fv restringido
Dominio Fv pseudo
Escisión de proteasa
Enlaces CD3
Unible a enlace CD3

Figura 3A

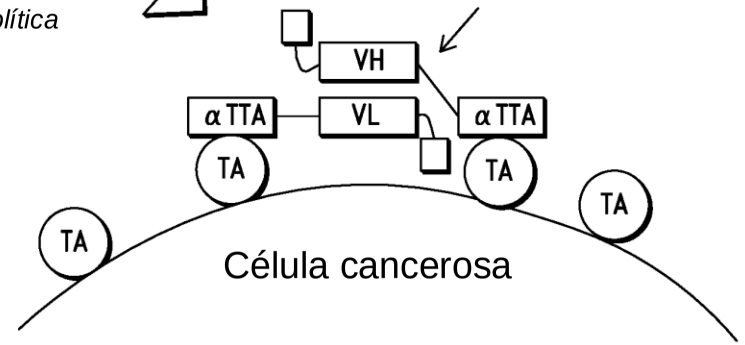


Moléculas escindidas:

- Unir a antígeno de tumor
- No unir a CD3
- No activo en ensayo TDCC

Post escisión, la mezcla de Pro16 y Pro17 producirá moléculas activas, como HV intacto y VL son ambos ancladas a la célula cancerosa a través de α TTA

Escisión proteolítica



Sitio de escisión de proteasa

Figura 3B

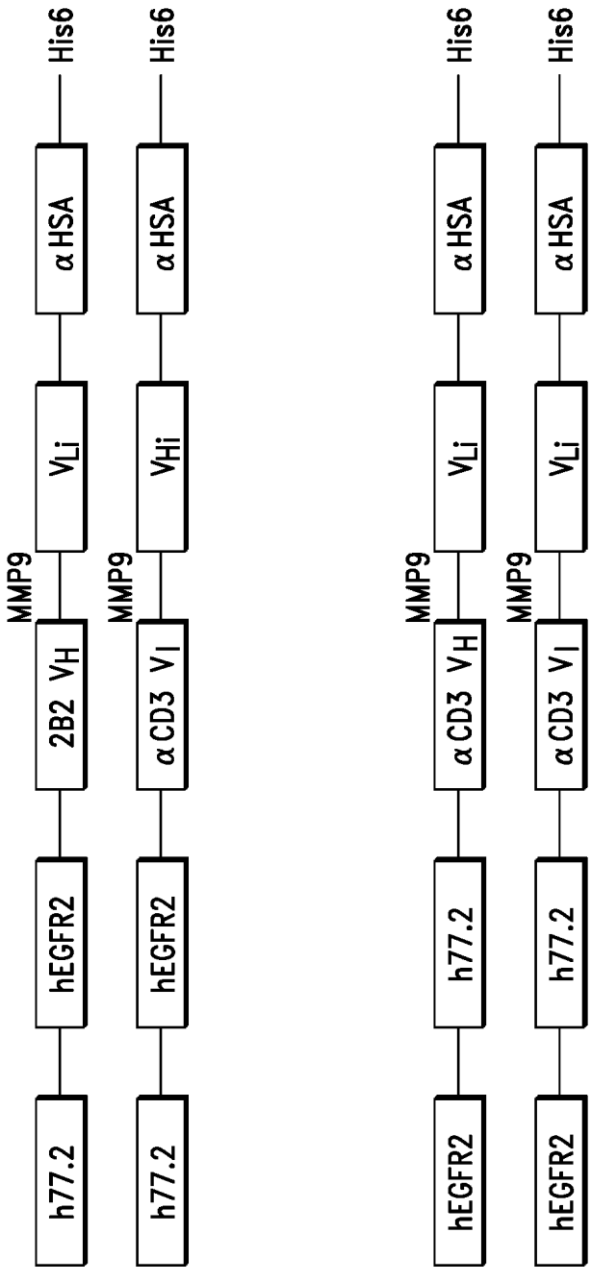
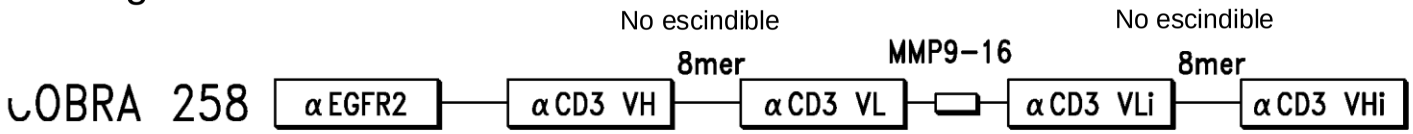

Pro448
h77.2
hEGFR2
2B2 VH
MMP9
VLi
αHSA
His6
Pro450
h77.2
hEGFR2
αCD3 VI
MMP9
VHi
αHSA
His6
Pro449
hEGFR2
h77.2
αCD3 VH
MMP9
VLi
αHSA
His6
Pro451
hEGFR2
h77.2
αCD3 VI
MMP9
VLi
αHSA
His6

Figura 4


No escindible
8mer
MMP9-16
No escindible
8mer
COBRA 258
αEGFR2
αCD3 VH
αCD3 VL
αCD3 VLi
αCD3 VHi

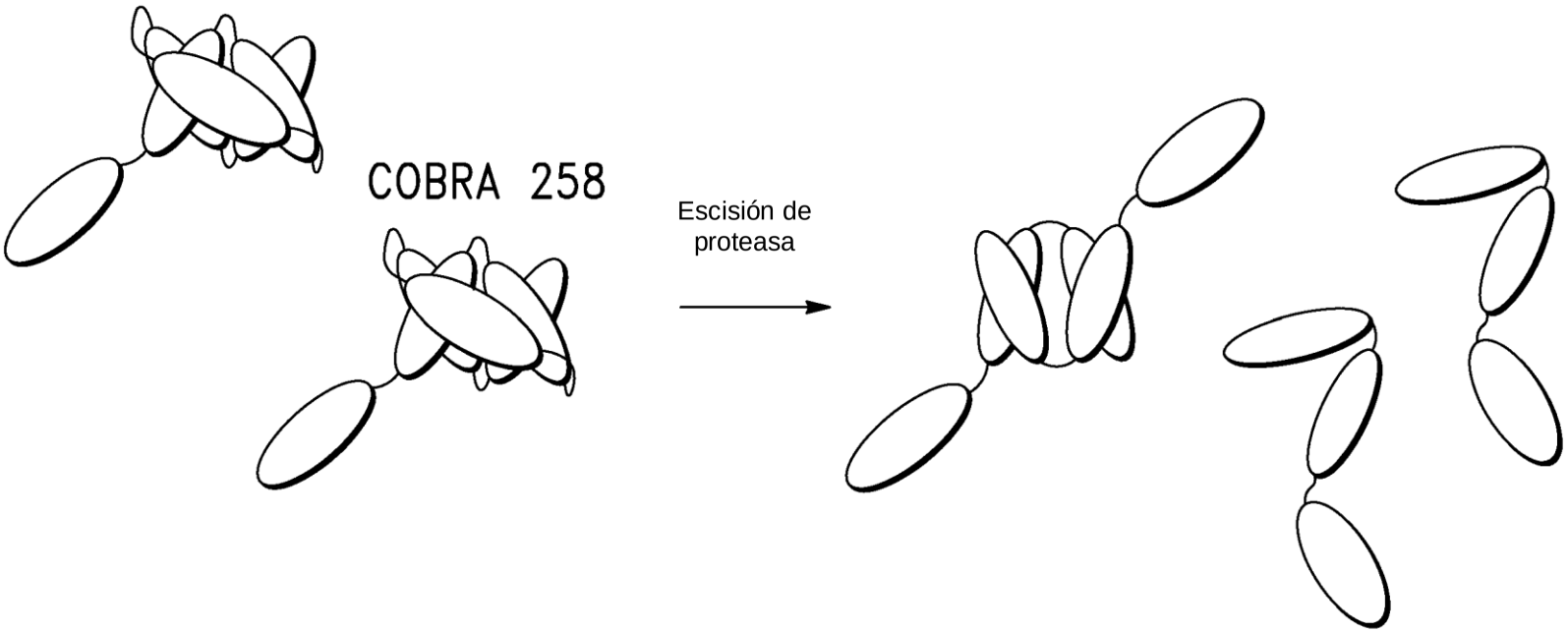

COBRA 258
Escisión de proteasa

Figura 5A

sdAbs direccionada

αEGFR1

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS**GRTFSSYAMG**WFRQAPGKEREFVVA**INWSSGSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAA**GYQINSGNYNFKDYEYDY**WGQGTQVTVS S (SEQ ID NO:1)

sdCDR1 **GRTFSSYAMG** (SEQ ID NO:2)

sdCDR2 **INWSSGSTYYADSVKG** (SEQ ID NO:3)

sdCDR3 **GYQINSGNYNFKDYEYDY** (SEQ ID NO:4)

αEGFR2

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYAD SVKG**RFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:5)

sdCDR1 **GRTSRSYGMG** (SEQ ID NO:6)

sdCDR2 **GISWRGDSTGYADSVKG** (SEQ ID NO:7)

sdCDR3 **AAGSAWYGTLYEYDY** (SEQ ID NO:8)

hαEGFR1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GRTFSSYAMG**WFRQAPGKEREFVVA**INWSSGSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA**GYQINSGNYNFKDYEYDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:9)

sdCDR1 **GRTFSSYAMG** (SEQ ID NO:10)

sdCDR2 **INWSSGSTYYADSVKG** (SEQ ID NO:11)

sdCDR3 **GYQINSGNYNFKDYEYDY** (SEQ ID NO:12)

hαEGFR2

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYAD SVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:13)

sdCDR1 **GRTSRSYGMG** (SEQ ID NO:14)

sdCDR2 **GISWRGDSTGYADSVKG** (SEQ ID NO:15)

sdCDR3 **AAGSAWYGTLYEYDY** (SEQ ID NO:16)

Figura 5B

sdAbs direccionada - Continuación

αFOLR1 h77-2

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTVSNSVMA**WYRQTPGNEREFVA**IINSIGITNYADSVK G**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNR**NFDRIY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:17)

sdCDR1 **GFTVSNSVMA** (SEQ ID NO:18)

sdCDR2 **IINSIGITNYADSVKG** (SEQ ID NO:19)

sdCDR3 **NFDRIY** (SEQ ID NO:20)

αFOLR1 h59.3

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAP**GNTFSISAMG**WYRQAPGKQREWVA**VTHSDYSTNYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKH**YGIDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:21)

sdCDR1 **GNTFSISAMG** (SEQ ID NO:22)

sdCDR2 **VTHSDYSTNYADSVKG** (SEQ ID NO:23)

sdCDR3 **YGIDY** (SEQ ID NO:24)

αFOLR1 h22-4

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEAS**GTTFSRDVMG**WYRQAPGKQRELVA**IISRGGSTNYADSV KG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNA**NTATWGRVF**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:25)

sdCDR1 **GTTFSRDVMG** (SEQ ID NO:26)

sdCDR2 **IISRGGSTNYADSVKG** (SEQ ID NO:27)

sdCDR3 **NTATWGRVF** (SEQ ID NO:28)

αB7H3 hF7

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPS**RRTFHTYHMG**WFRQAPGKEREFVA**VINWSGGSTVYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA**GGATTQRATEASYDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:29)

sdCDR1 **RRTFHTYHMG** (SEQ ID NO:30)

sdCDR2 **VINWSGGSTVYADSVKG** (SEQ ID NO:31)

sdCDR3 **GGATTQRATEASYDY** (SEQ ID NO:32)

Figura 5C

sdAbs direccionada - Continuación

αB7H3 hF12

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEAS**PRTFSTYSMA**WFRQAPGKERSFVA**AINWSGGNTSYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAA**GGVLAHHNYEYDY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:33)

sdCDR1 **PRTFSTYSMA** (SEQ ID NO:34)

sdCDR2 **AINWSGGNTSYADSVKG** (SEQ ID NO:35)

sdCDR3 **GGVLAHHNYEYDY** (SEQ ID NO:36)

αEpCAM h13

QVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAAS**GTGSIFSINLMG**WYRQAPGKQRELVA**RITSGDSTVYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCNL**LLRSSPGATTPY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:37)

sdCDR1 **GTGSIFSINLMG** (SEQ ID NO:38)

sdCDR2 **RITSGDSTVYADSVKG** (SEQ ID NO:39)

sdCDR3 **LLRSSPGATTPY** (SEQ ID NO:40)

αEpCAM h23

QVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCVIS**GSFSALWAMR**WYRQAPGQQRELVA**SSRGGTTSYADSV KG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCNA**IDGHLAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:41)

sdCDR1 **GSFSALWAMR** (SEQ ID NO:42)

sdCDR2 **SSRGGTTSYADSVKG** (SEQ ID NO:43)

sdCDR3 **IDGHLAY** (SEQ ID NO:44)

αHSA half-life extension domain

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPGKGLEWVS**SISGSGRDTLYAES VKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLSV**SSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:45)

sdCDR1 **GFTFSKFGMS** (SEQ ID NO:46)

sdCDR2 **SISGSGRDTLYAESVKG** (SEQ ID NO:47)

sdCDR3 **GGSLSV** (SEQ ID NO:48)

EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPGKGLEWVS**SISGSGRDTLYAES VKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLSV**SSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:142)

Figura 5D

Dominios αCD3 scFv

αCD3 V_L

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**GTKFLVP**GTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**TLWYSNRWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:49)

aVLCDR1 **ASSTGAVTSGNYPN** (SEQ ID NO:50)

aVLsdCDR2 **GTKFLVP** (SEQ ID NO:51)

aVLsdCDR3 **TLWYSNRWV** (SEQ ID NO:52)

αCD3 V_{Li}

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**DYKDDDDK**GTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:53)

iVLCDR1 **GSSTGAVTSGNYPN** (SEQ ID NO:54)

iVLsdCDR2 **DYKDDDDK** (SEQ ID NO:55)

iVLsdCDR3 **VLWYSNRWV** (SEQ ID NO:56)

αCD3 V_{Li2}

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**GTKDDAP**GTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:57)

iVLCDR1 **GSSTGAVTSGNYPN** (SEQ ID NO:58)

iVLsdCDR2 **GTKDDAP** (SEQ ID NO:59)

iVLsdCDR3 **VLWYSNRWV** (SEQ ID NO:60)

αCD3 V_H

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAIN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYNNYATYYA DQVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HANFGNSYISYWAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:61)

aVHCDR1 **GFTFNKYAIN** (SEQ ID NO:62)

aVHsdCDR2 **RIRSKYNNYATYYADQVKD** (SEQ ID NO:63)

aVHsdCDR3 **HANFGNSYISYWAY** (SEQ ID NO:64)

Figura 5E

Dominios αCD3 scFv - Continuación

αCD3 V_{Hi}

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYDYKDDDD KADSVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:65)

iVHsdCDR1 **GFTFNKYAMN** (SEQ ID NO:66)

iVHsdCDR2 **RIRSKYDYKDDDDKADSVKD** (SEQ ID NO:67)

iVHsdCDR3 **HGNFGNSYISYWAY** (SEQ ID NO:68)

αCD3 V_{Hi2}

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKHAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYNNYATAY ADSVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:69)

iVHsdCDR1 **GFTFNKHAMN** (SEQ ID NO:70)

iVHsdCDR2 **RIRSKYNNYATAYADSVKD** (SEQ ID NO:71)

iVHsdCDR3 **HGNFGNSYISYWAY** (SEQ ID NO:72)

Enlazadores αCD3 scFv

Normal/No escindible

GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:73)

Restringida

GGGSGGGS (SEQ ID NO:74)

Figura 5F

Enlazadores escindibles (Sitio de reconocimiento en negritas, sitio de escisión - *I*)

MMP 2/9

GPAG/MKGL (SEQ ID NO:75)

SGGP**GPAG/MKGL**PGS (SEQ ID NO:76)

SGGGP**GPAG/MKGL**PGGS (SEQ ID NO:77)

Meprina A/B

GGGG**KKLA/DEPE**GGGS (SEQ ID NO:78)

KKLA/DEPE (SEQ ID NO:79)

Meprina A/B (Variante, alta eficiencia)

GGG**KFLA/DEPE**GG (SEQ ID NO:80)

Catepsina S, K, L

SGGG**ARLQ/SAAP**GGGS (SEQ ID NO:81)

ARLQ/SAAP (SEQ ID NO:82)

Meprina/Granzima B

SGGG**GVYADSLEDG**GGGS (SEQ ID NO:83)

GVYADSLEDG (SEQ ID NO:84)

Matriptasa/uPA (MS)

GGGS**LSGR/SDNH**GGGS (SEQ ID NO:85)

G**LSGR/SDNHG** (SEQ ID NO:86)

Matriptasa (MV)

SGGG**SFTR/QARVV**GGGS (SEQ ID NO:87)

SFTR/QARVV (SEQ ID NO:88)

Catepsina S/MMP9/Meprina A

ARLQ/SAAPAG/LKGA (SEQ ID NO:89)

MMP9 (Variante, alta eficiencia)

GGP**GPAG/MHGL**PG (SEQ ID NO:90)

MMP9 (Variante, baja eficiencia)

GGP**GPAG/MEGL**PG (SEQ ID NO:91)

Figura 5G

Enlazadores escindibles (Sitio de reconocimiento en negritas, sitio de escisión - *I)* - continuación

Trombina 1

GGGG**LVPR/GSL**GGGGS (SEQ ID NO:92)

Trombina 2

SSGG**GMPR/SFR**GGGS (SEQ ID NO:93)

Enteroquinasa/bandera

GGGG**DYKDDDDK**/GGGS (SEQ ID NO:94)

KLK7-6

SGGG**QNPY/SAGR**GGGS (SEQ ID NO:95)

KLK7-13

SGGG**QNPY/SAGG**GSGG (SEQ ID NO:96)

KLK7-11

SGGG**RNVY/SAGG**GSGG (SEQ ID NO:97)

KLK7-10

SGGG**QNTW/SAGK**GGGS (SEQ ID NO:98)

uPA

GGGS**HTGR/SAYF**GGGS (SEQ ID NO:99)

MMP9-2

SGGPGPAG/LKGAPGS (SEQ ID NO:184)

Figura 6A

Proteasa	Secuencia de dominio de escisión	Seq id no:
MMP7	KRALGLPG	100
MMP7	$(DE)_8$RPLALWRS$(DR)_8$	101
MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)	102
MMP9	LEATA	103
MMP11	GGAANLVRGG	104
MMP14	SGRIGFLRTA	105
MMP	PLGLAG	106
MMP	PLGLAX	107
MMP	PLGC(ME)AG	108
MMP	ESPAYYTA	109
MMP	RLQLKL	110
MMP	RLQLKAC	111
MMP2, MMP9, MMP14	EP(CIT)G(HOF)YL	112
Urokinase plasminogen activator (upa)	SGRSA	113
Activador de uroquinasa plasminógeno (upa)	DAFK	114
Activador de uroquinasa plasminógeno (upa)	GGGRR	115
Enzima lisosomal	GFLG	116
Enzima lisosomal	ALAL	117
Enzima lisosomal	FK	118
Catepsina B	NLL	119
Catepsina D	PIC(ET)FF	120
Catepsina K	GGPRGLPG	121
Antígeno específico de próstata	HSSKLQ	122
Antígeno específico de próstata	HSSKLQL	123
Antígeno específico de próstata	HSSKLQEDA	124
Proteasa de virus de herpes simple	LVLASSSFGY	125
Proteasa Hiv	GVSQNYPIVG	126
Proteasa Cmv	GVVQASCRLA	127

Figura 6B

Proteasa	Secuencia de dominio de escisión	Seq id no:
Trombina	F(PIP)RS	128
Trombina	DPRSFL	129
Trombina	PPRSFL	130
Caspasa-3	DEVD	131
Caspasa-3	DEVDP	132
Caspasa-3	KGSGDVEG	133
Enzima que convierte Interleucina 1β	GWEHDG	134
Enteroquinasa	EDDDDKA	135
Fap	KQEQNPGST	136
Kalikreina 2	GKAFRR	137
Plasmina	DAFK	138
Plasmina	DVLK	139
Plasmina	DAFK	140
Superior	ALLLALL	141

Unión de Pro6 digerido con EK a OVCAR-8,
detectado con A488-cyCD3::Flag::hFC

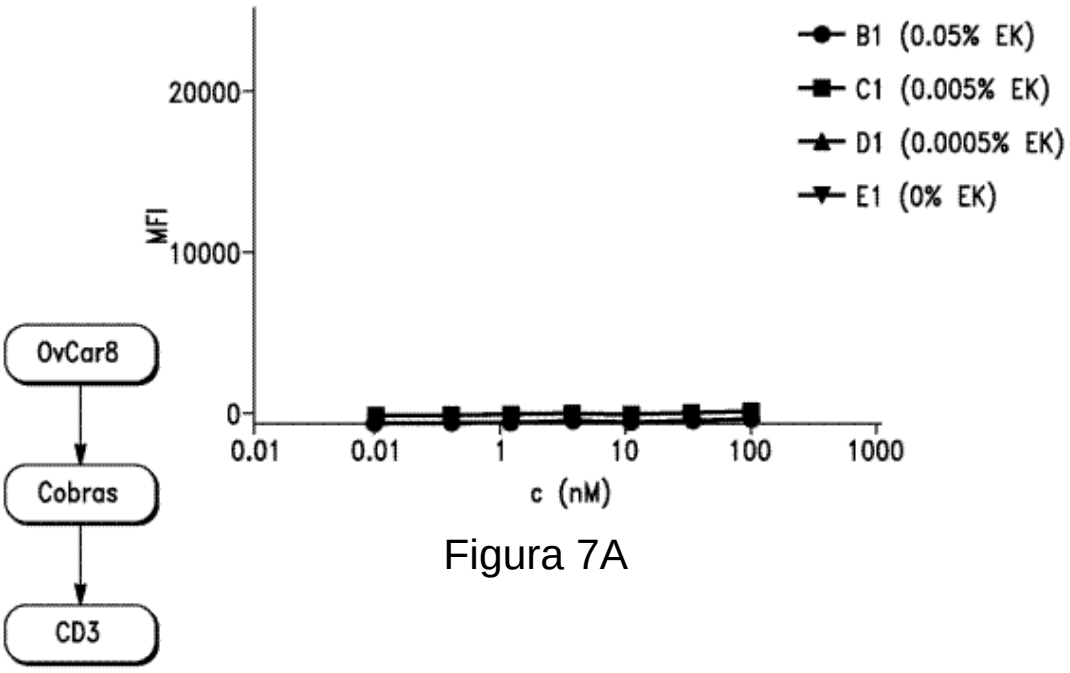


Figura 7A

Unión de Pro7 digerido con EK a OVCAR-8,
detectado con A488-cyCD3::Flag::hFC

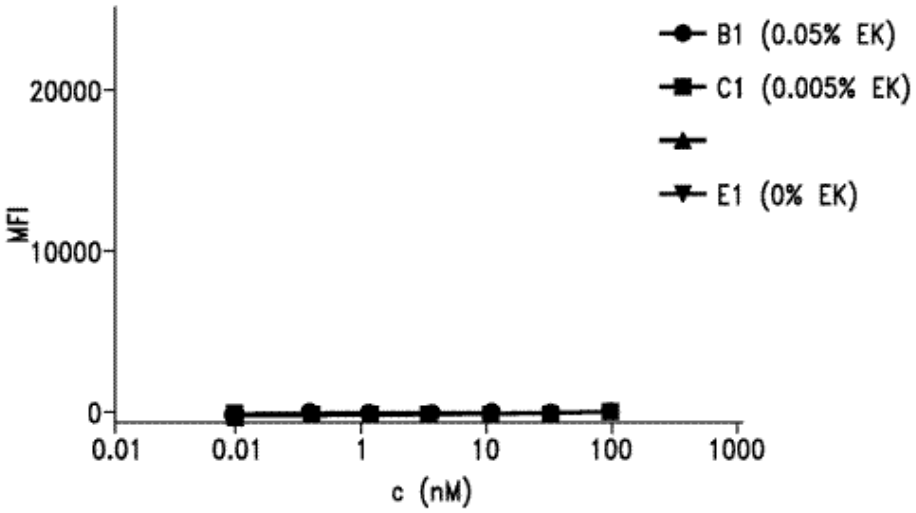


Figura 7B

Unión de Pro6+7 digerido con EK a OVCAR-8,
detectado con A488-cyCD3::Flag::hFC

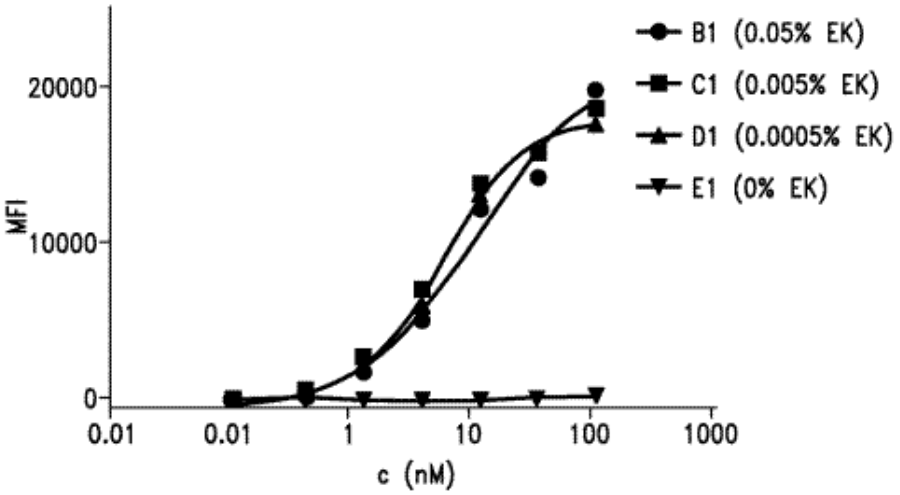


Figura 7C

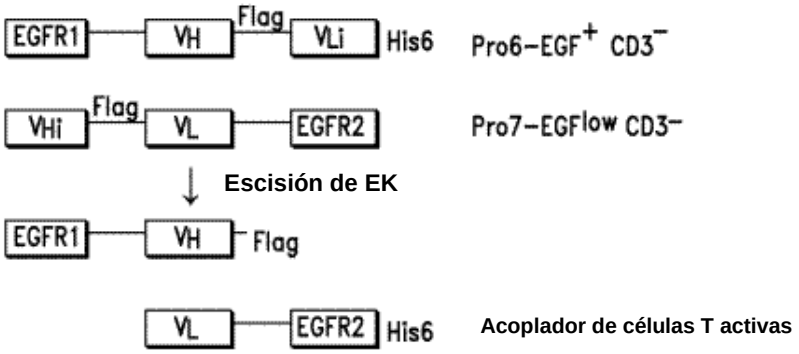


Figura 7D

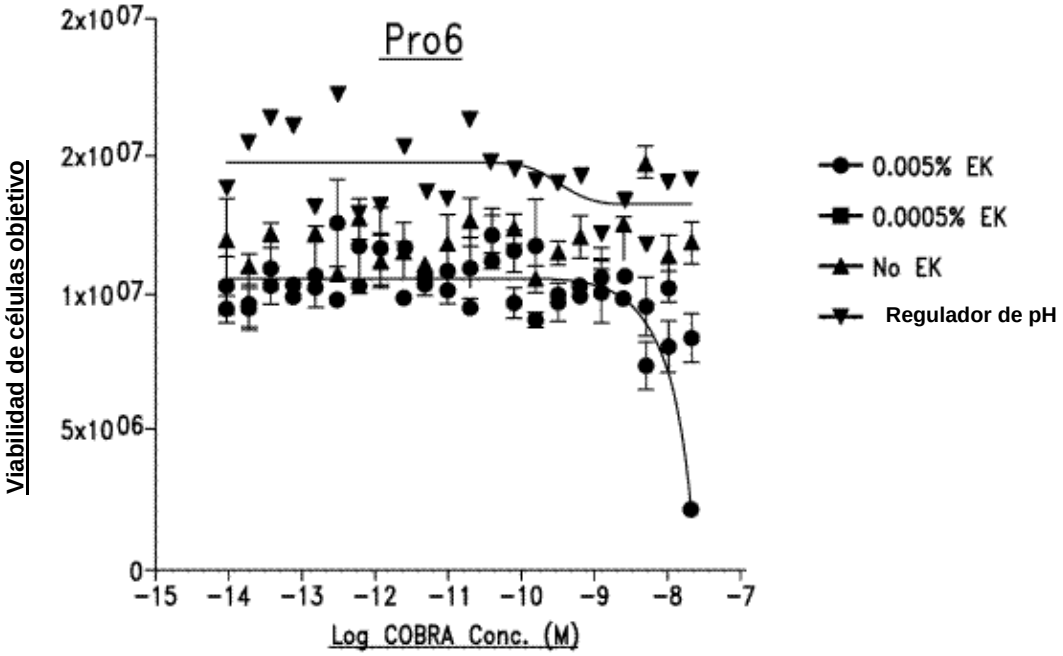


Figura 8A

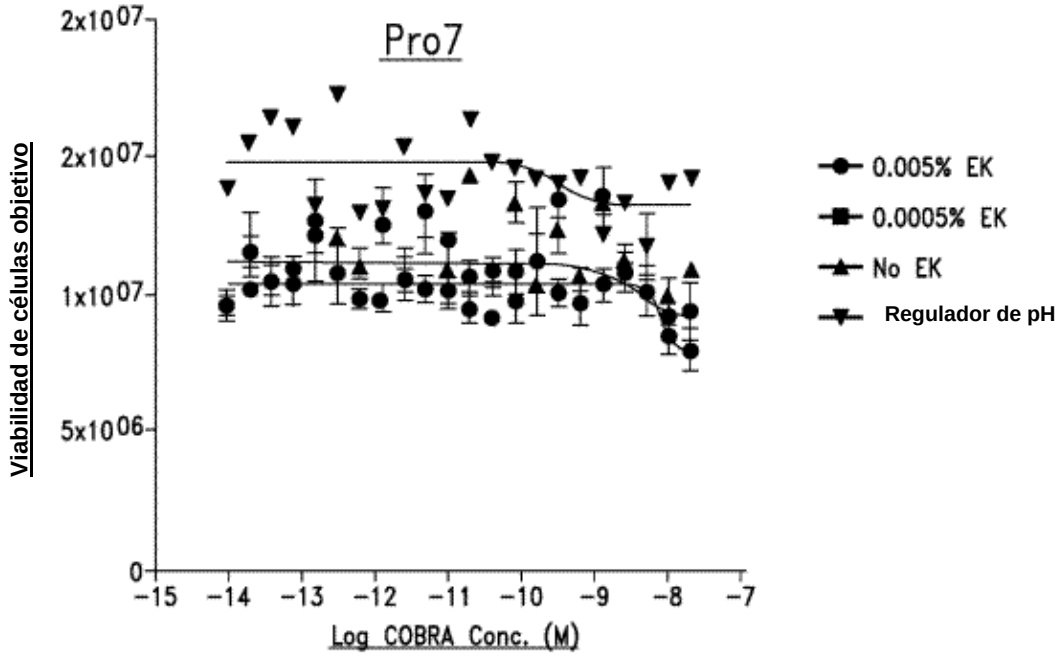


Figura 8B

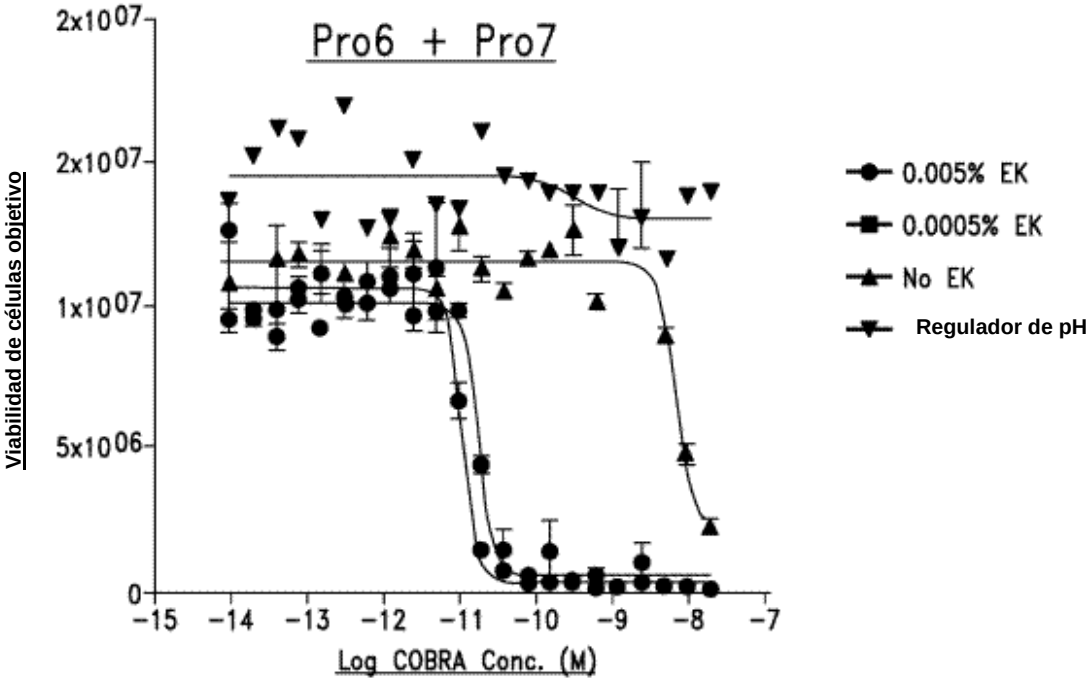


Figura 8C

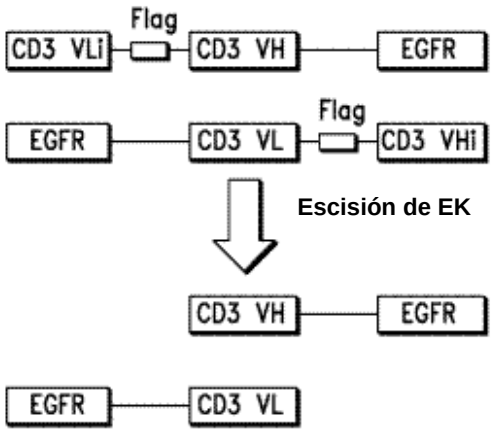


Figura 8D

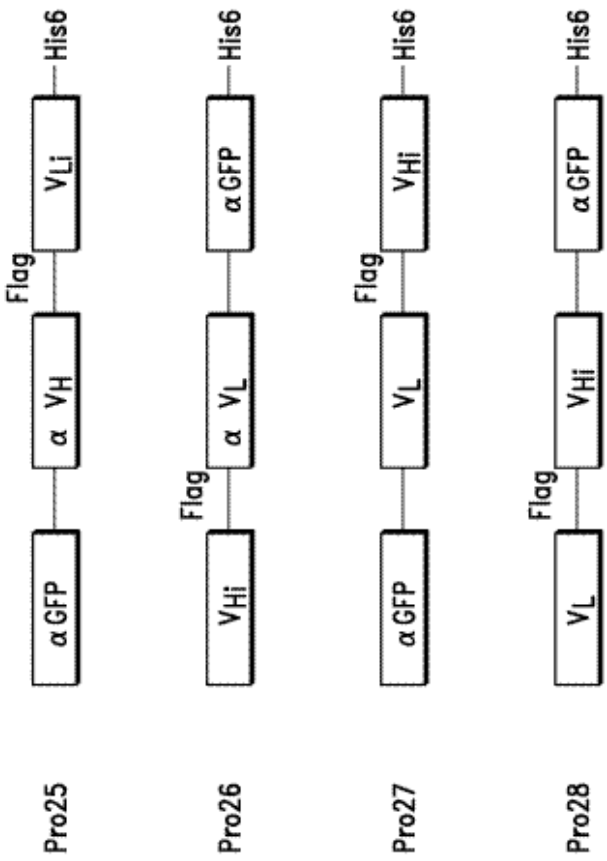

Pro25
αGFP
Flag
α VH
VLi
His6
Pro26
VHi
Flag
α VL
αGFP
His6
Pro27
αGFP
Flag
VL
VHi
His6
Pro28
VL
Flag
VHi
αGFP
His6

Figura 9

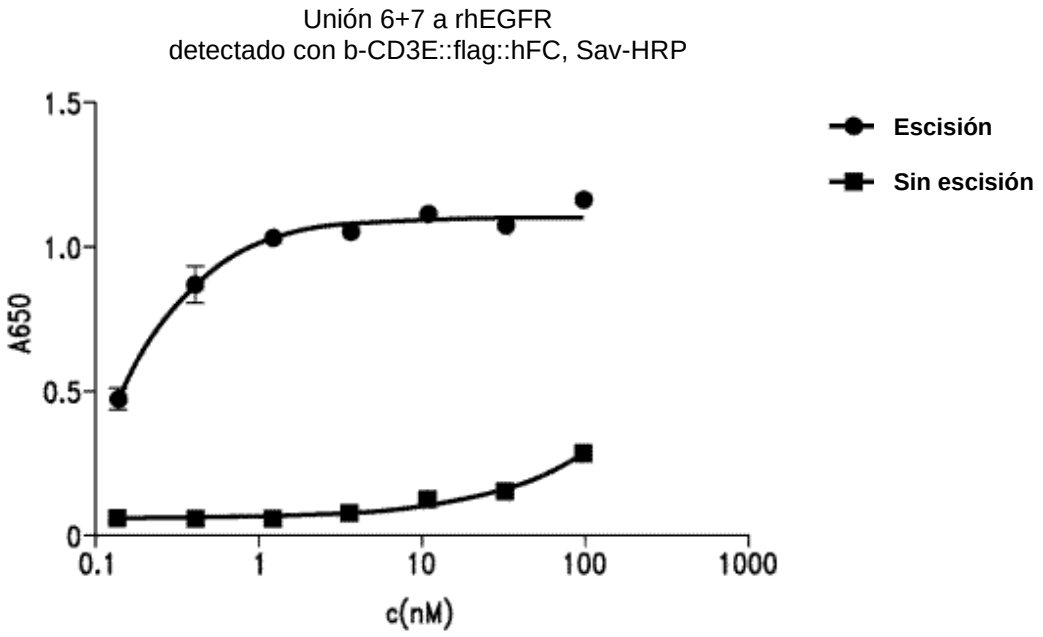


Figura 10A

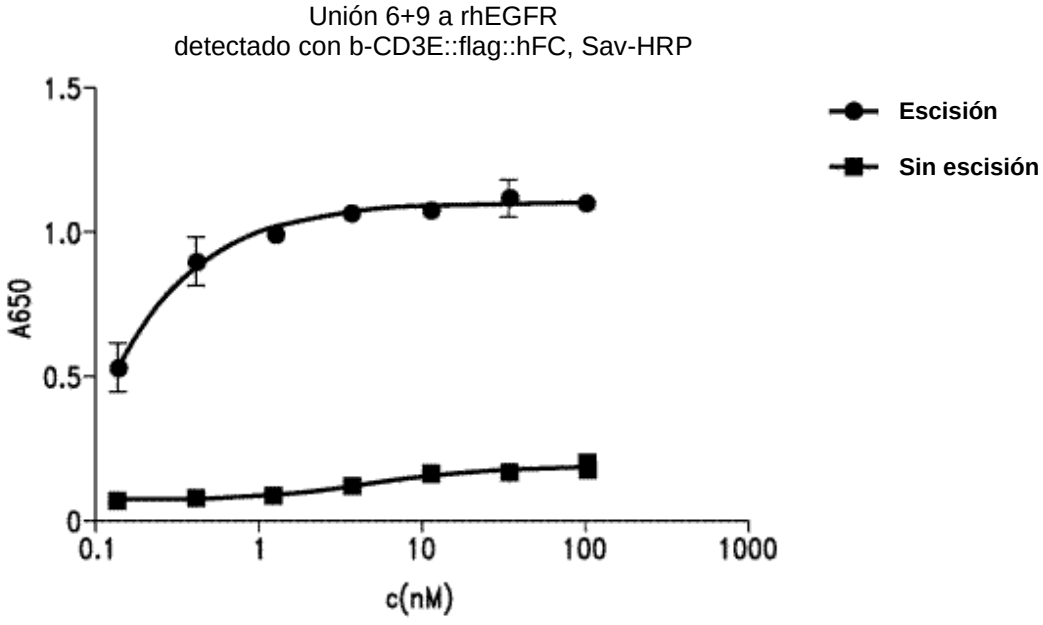


Figura 10B

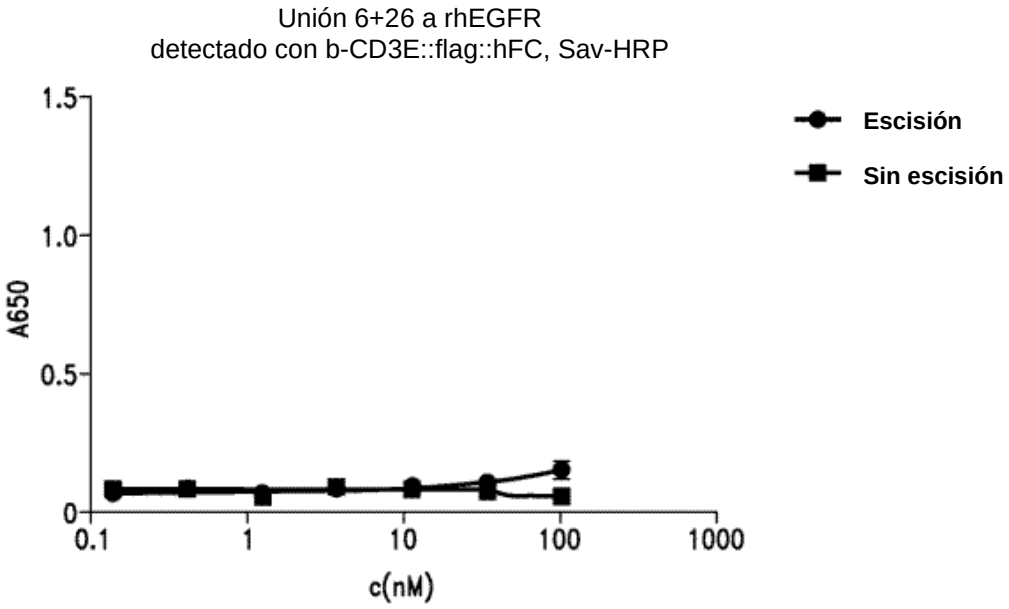


Figura 10C

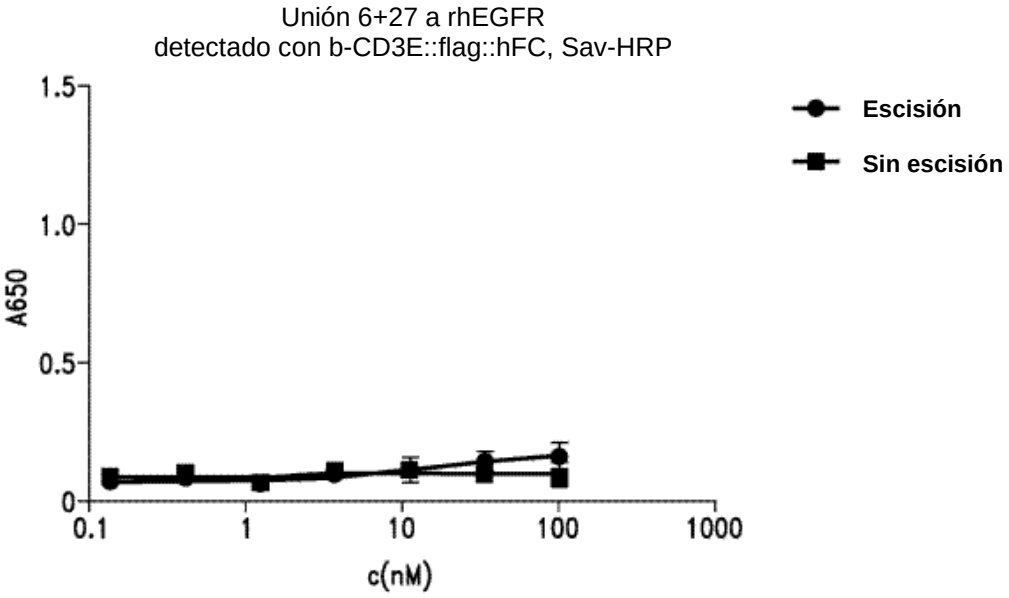


Figura 10D

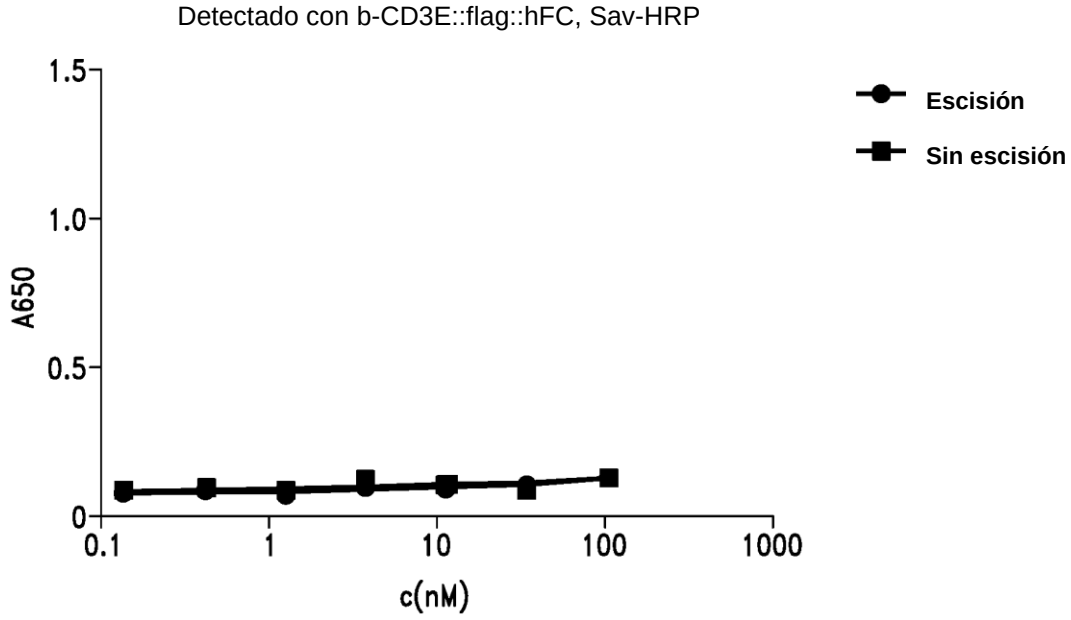


Figura 10E

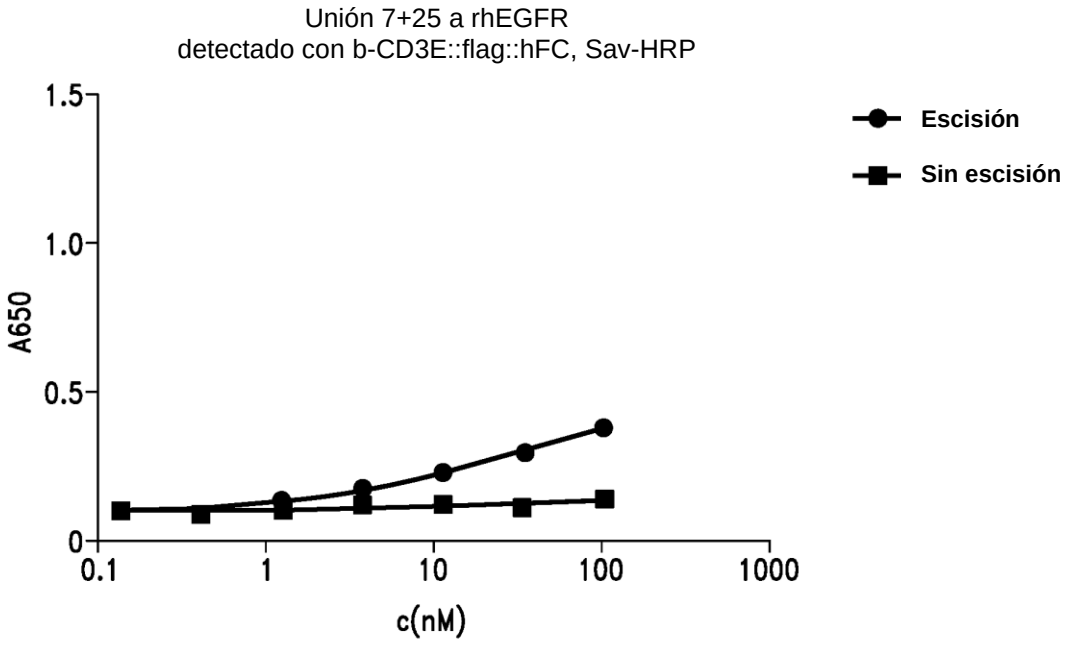
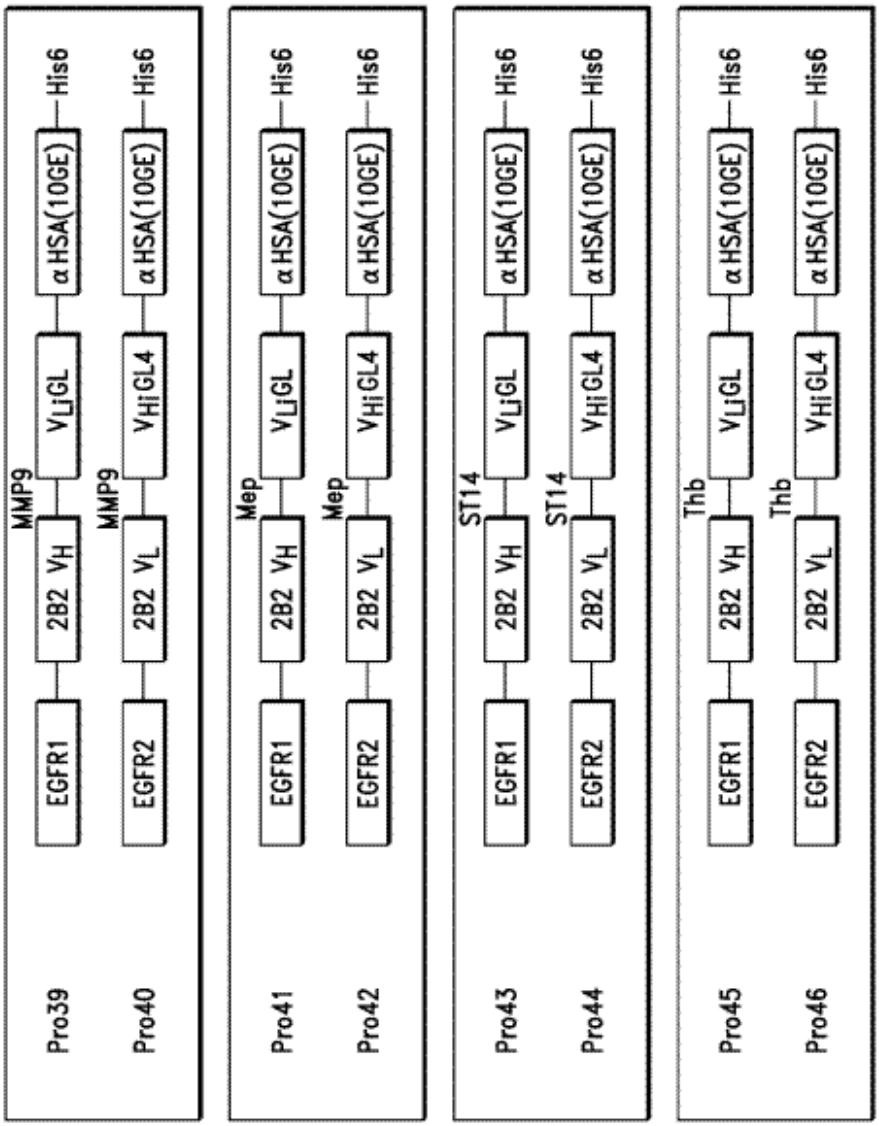


Figura 10F

Figura 11


Pro39
EGFR1
2B2 VH
MMP9
VLiGL
αHSA(10GE)
His6
Pro40
EGFR2
2B2 VL
MMP9
VHiGL4
αHSA(10GE)
His6
Pro41
EGFR1
2B2 VH
Mep
VLiGL
αHSA(10GE)
His6
Pro42
EGFR2
2B2 VL
Mep
VHiGL4
αHSA(10GE)
His6
Pro43
EGFR1
2B2 VH
ST14
VLiGL
αHSA(10GE)
His6
Pro44
EGFR2
2B2 VL
ST14
VHiGL4
αHSA(10GE)
His6
Pro45
EGFR1
2B2 VH
Thb
VLiGL
αHSA(10GE)
His6
Pro46
EGFR2
2B2 VL
Thb
VHiGL4
αHSA(10GE)
His6

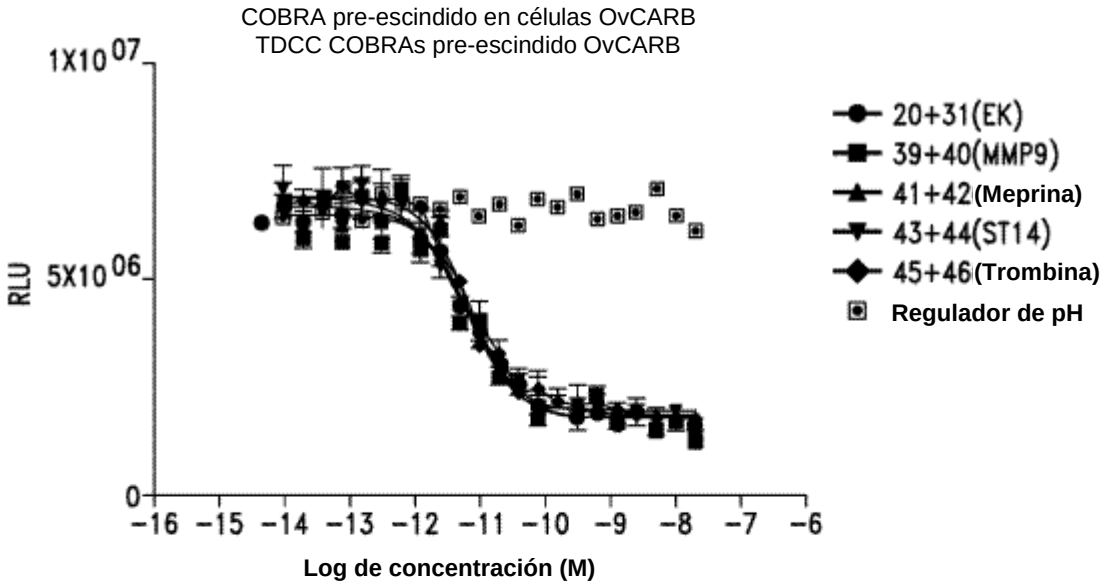


Figura 12A

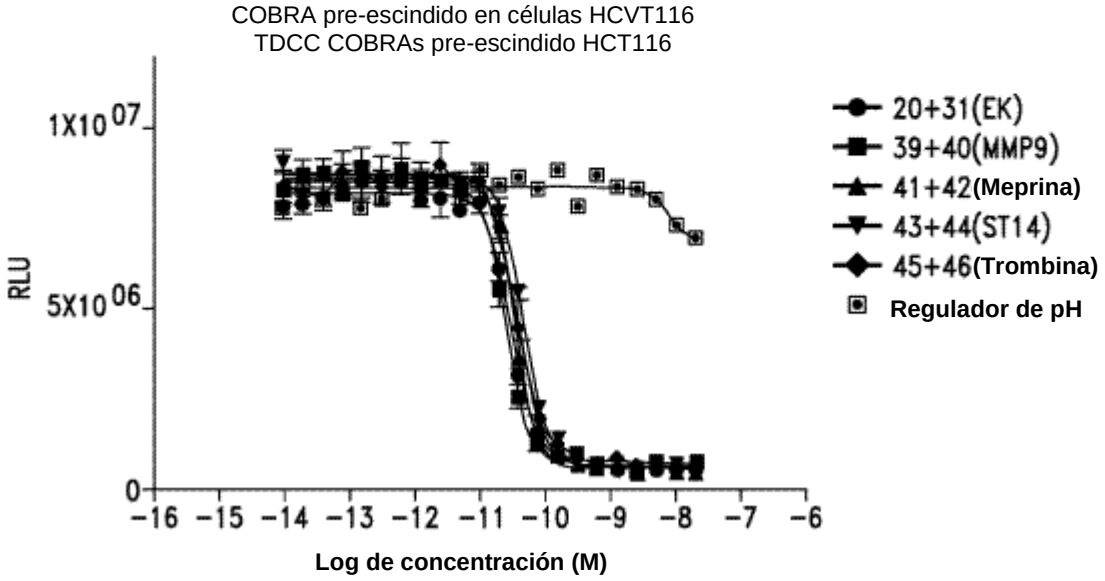


Figura 12B

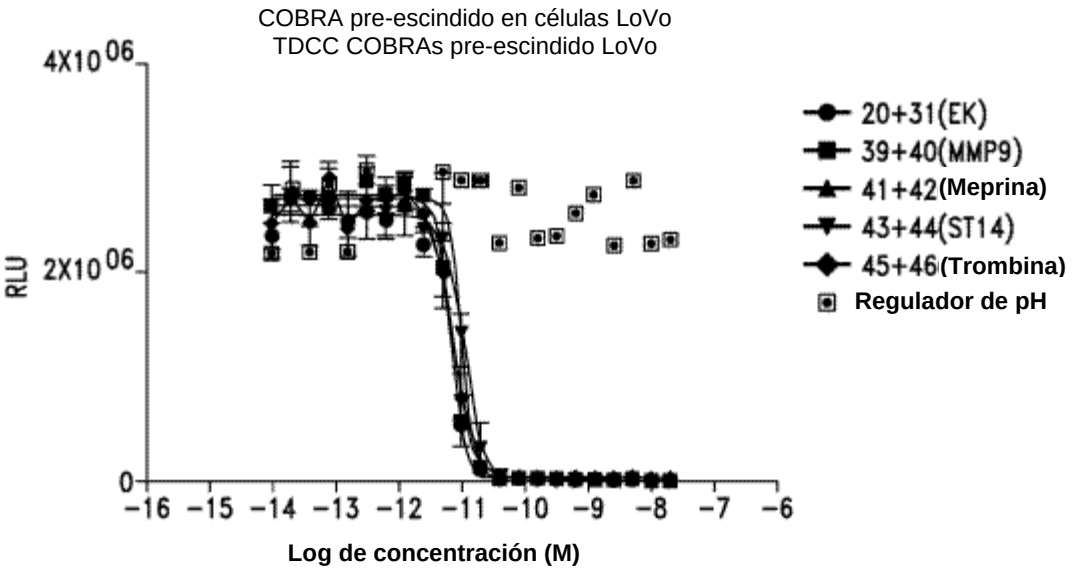
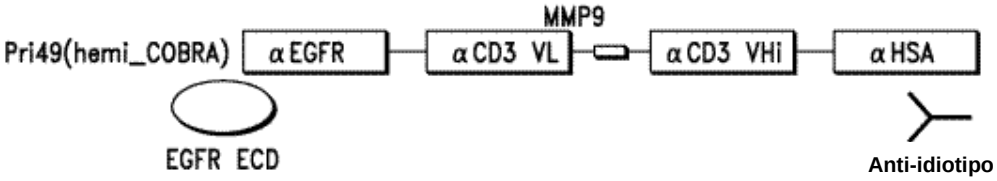

COBRA pre-escindido en células LoVo
TDCC COBRAs pre-escindido LoVo
4X10 06
2X10 06
0
RLU
−16 −15 −14 −13 −12 −11 −10 −9 −8 −7 −6
Log de concentración (M)
20+31(EK)
39+40(MMP9)
41+42(Meprina)
43+44(ST14)
45+46(Trombina)
Regulador de pH

Figura 12C



Dosificada 0.5 mg/kg
Dosis única IV
Ratones NSG

Figura 13A

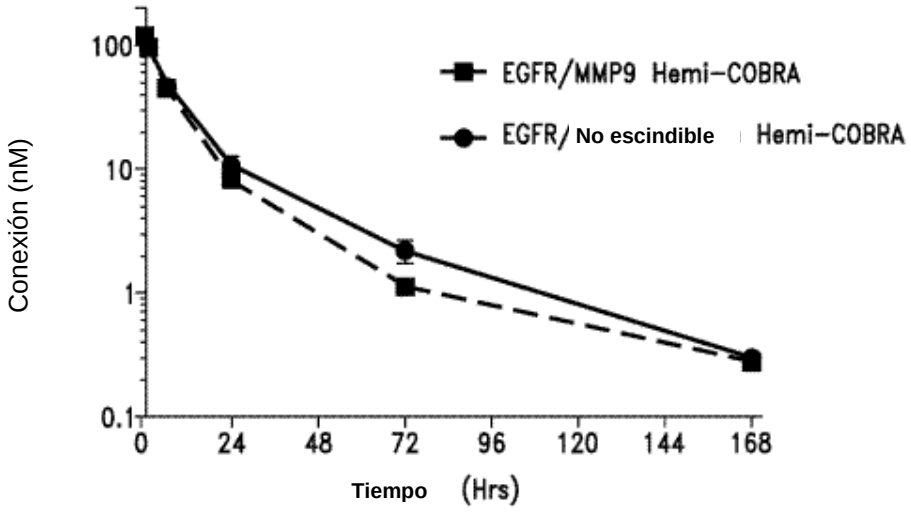


Figura 13B

Figura 14

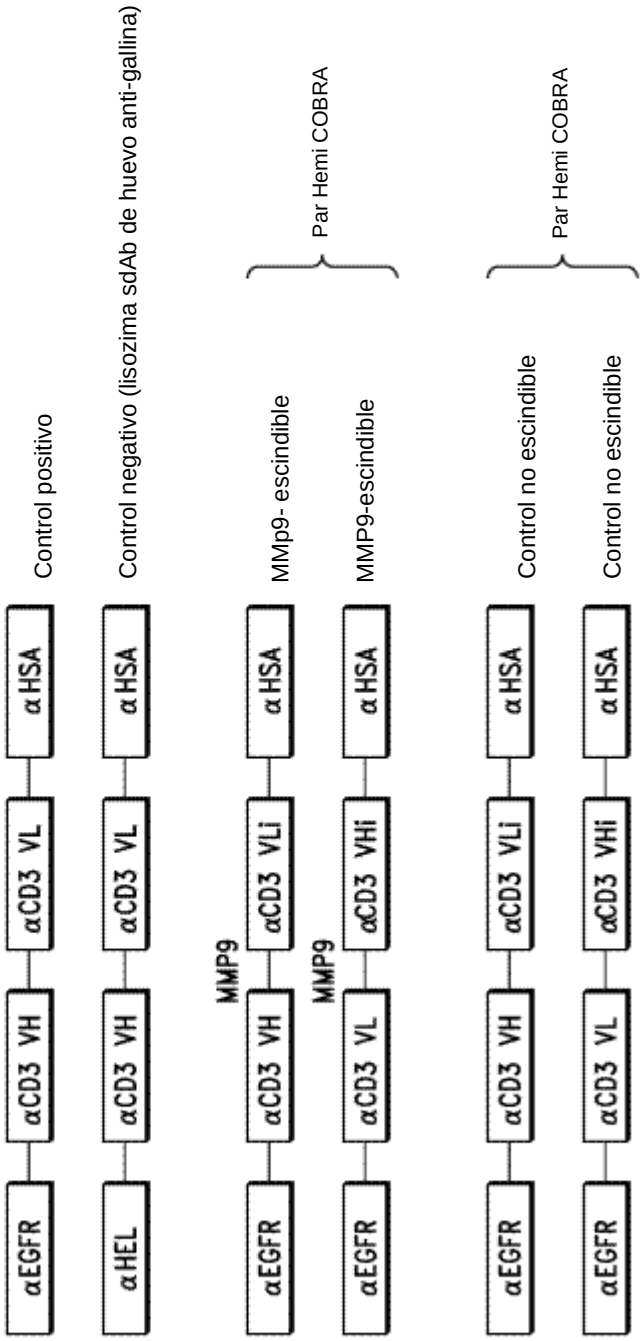

Pro51
αEGFR
αCD3 VH
αCD3 VL
α HSA
Control positivo
Pro98
α HEL
αCD3 VH
αCD3 VL
α HSA
Control negativo (lisozima sdAb de huevo anti-gallina)
Pro53
αEGFR
αCD3 VH
MMP9
αCD3 VLi
α HSA
MMp9- escindible
Pro77
αEGFR
αCD3 VL
MMP9
αCD3 VHi
α HSA
MMP9-escindible
Par Hemi COBRA
Pro72
αEGFR
αCD3 VH
αCD3 VLi
α HSA
Control no escindible
Pro74
αEGFR
αCD3 VL
αCD3 VHi
α HSA
Control no escindible
Par Hemi COBRA

Figura 15

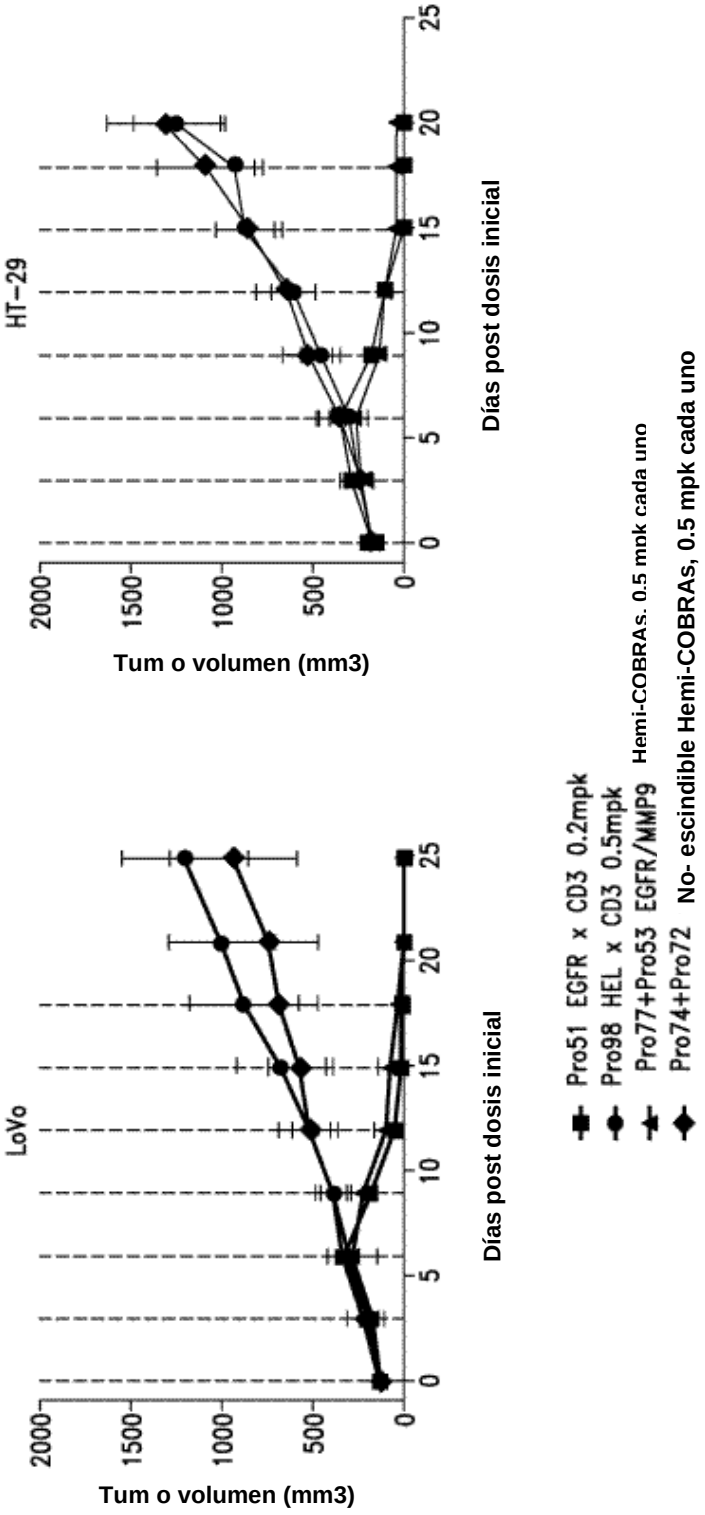

HT-29
LoVo
Tum o volumen (mm3)
Días post dosis inicial
0
500
1000
1500
2000
0
5
10
15
20
25
Pro51 EGFR x CD3 0.2mpk
Pro98 HEL x CD3 0.5mpk
Pro77+Pro53 EGFR/MMP9 Hemi-COBRAs, 0.5 mpk cada uno
Pro74+Pro72 No- escindible Hemi-COBRAs, 0.5 mpk cada uno

Figura 16

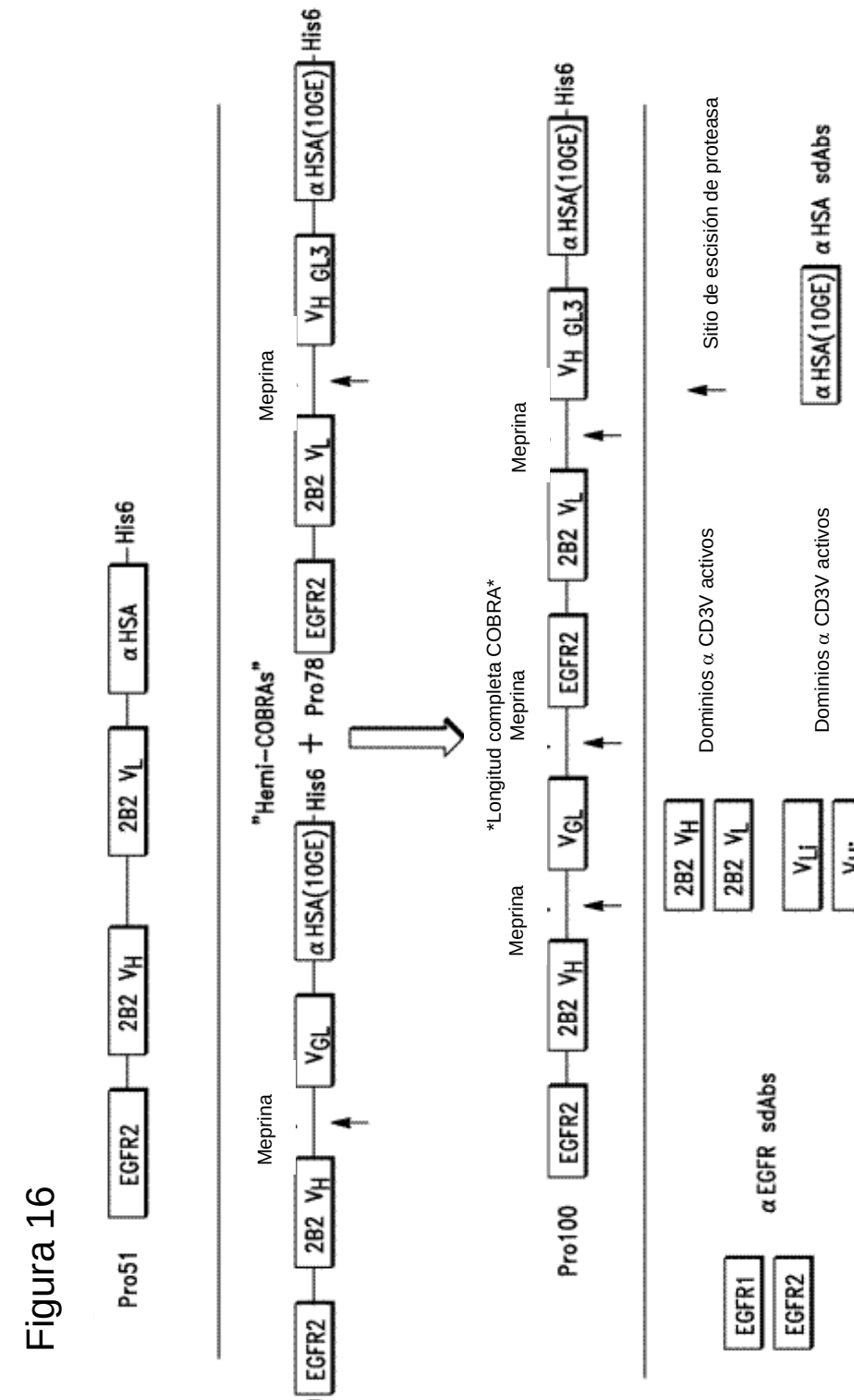

Pro51
EGFR2
2B2 VH
2B2 VL
α HSA
His6
"Hemi-COBRAs"
Meprina
Pro80
EGFR2
2B2 VH
VGL
α HSA(10GE)
His6
+
Pro78
EGFR2
2B2 VL
VH GL3
α HSA(10GE)
His6
Longitud completa COBRA
Meprina
Pro100
EGFR2
2B2 VH
VGL
EGFR2
2B2 VL
VH GL3
α HSA(10GE)
His6
Dominios α CD3V activos
Sitio de escisión de proteasa
EGFR1
EGFR2
α EGFR sdAbs
2B2 VH
2B2 VL
VLi
VHi
Dominios α CD3V activos
α HSA(10GE)
α HSA sdAbs

Figura 17

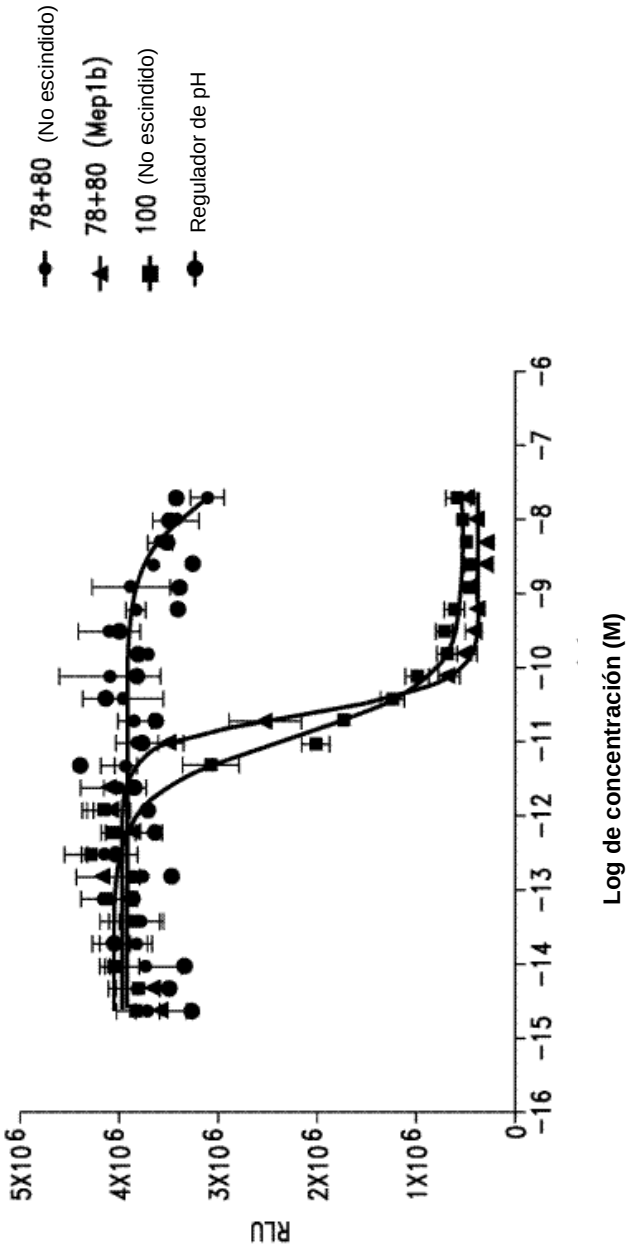

78+80 (No escindido)
78+80 (Mep1b)
100 (No escindido)
Regulador de pH
RLU
5X10 6
4X10 6
3X10 6
2X10 6
1X10 6
0
−16 −15 −14 −13 −12 −11 −10 −9 −8 −7 −6
Log de concentración (M)

Figura 18

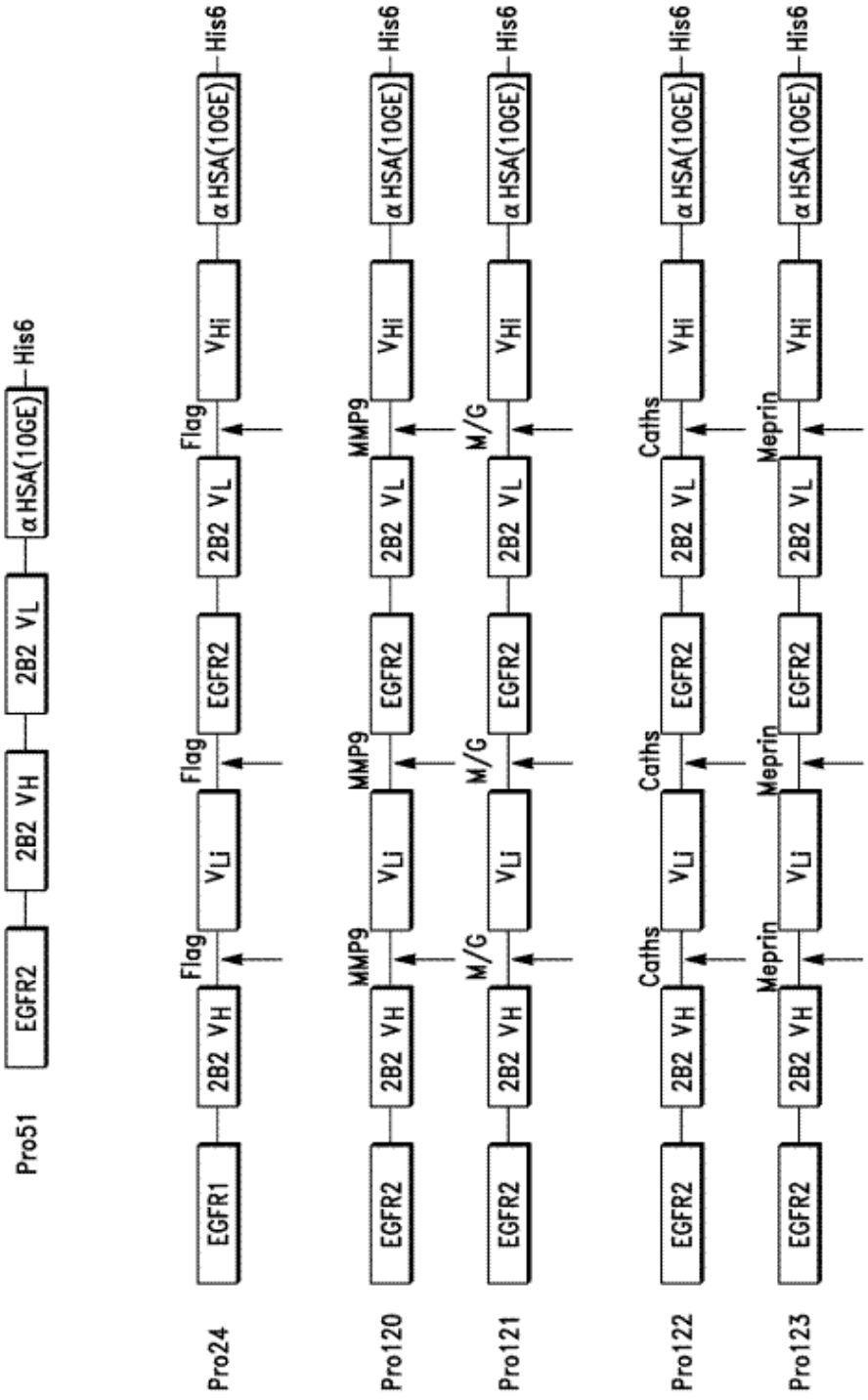

Pro51
EGFR2
2B2 VH
2B2 VL
α HSA(10GE)
His6
Pro24
EGFR1
2B2 VH
Flag
VLi
Flag
EGFR2
2B2 VL
Flag
VHi
α HSA(10GE)
His6
Pro120
EGFR2
2B2 VH
MMP9
VLi
MMP9
EGFR2
2B2 VL
MMP9
VHi
α HSA(10GE)
His6
Pro121
EGFR2
2B2 VH
M/G
VLi
M/G
EGFR2
2B2 VL
M/G
VHi
α HSA(10GE)
His6
Pro122
EGFR2
2B2 VH
Caths
VLi
Caths
EGFR2
2B2 VL
Caths
VHi
α HSA(10GE)
His6
Pro123
EGFR2
2B2 VH
Meprin
VLi
Meprin
EGFR2
2B2 VL
Meprin
VHi
α HSA(10GE)
His6

Figura 19

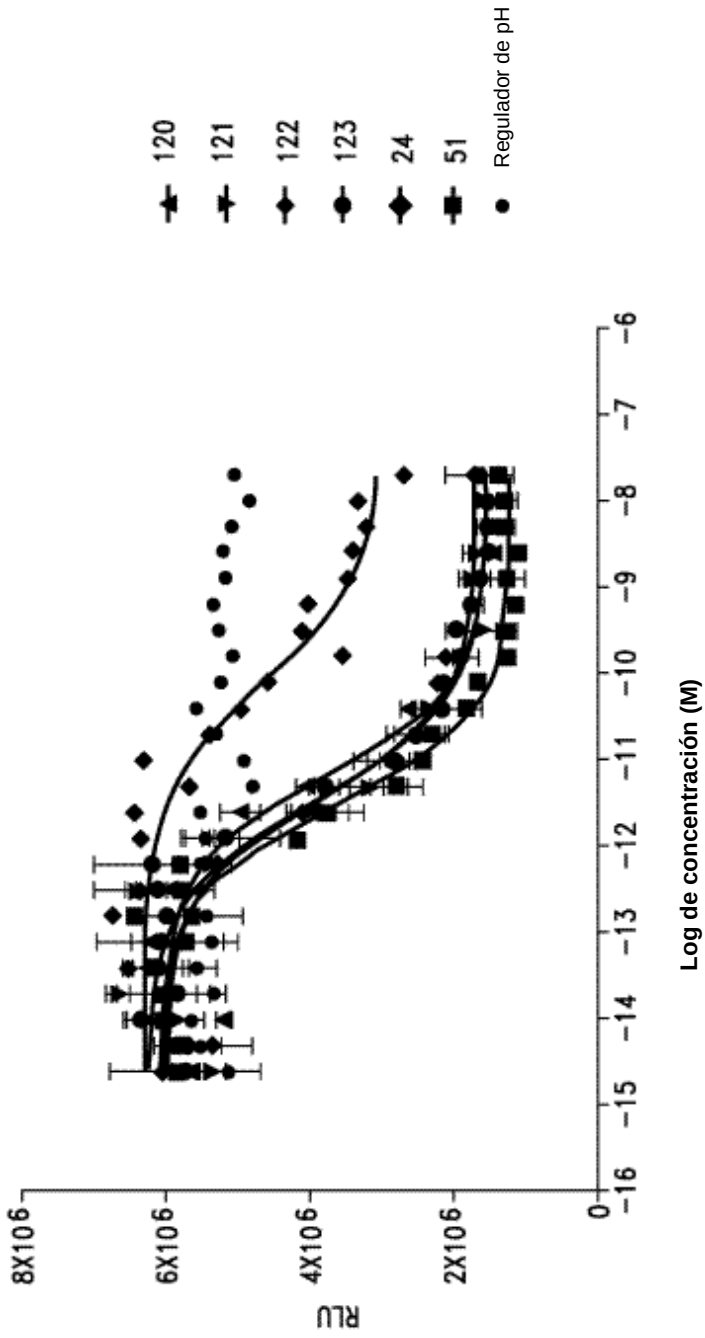
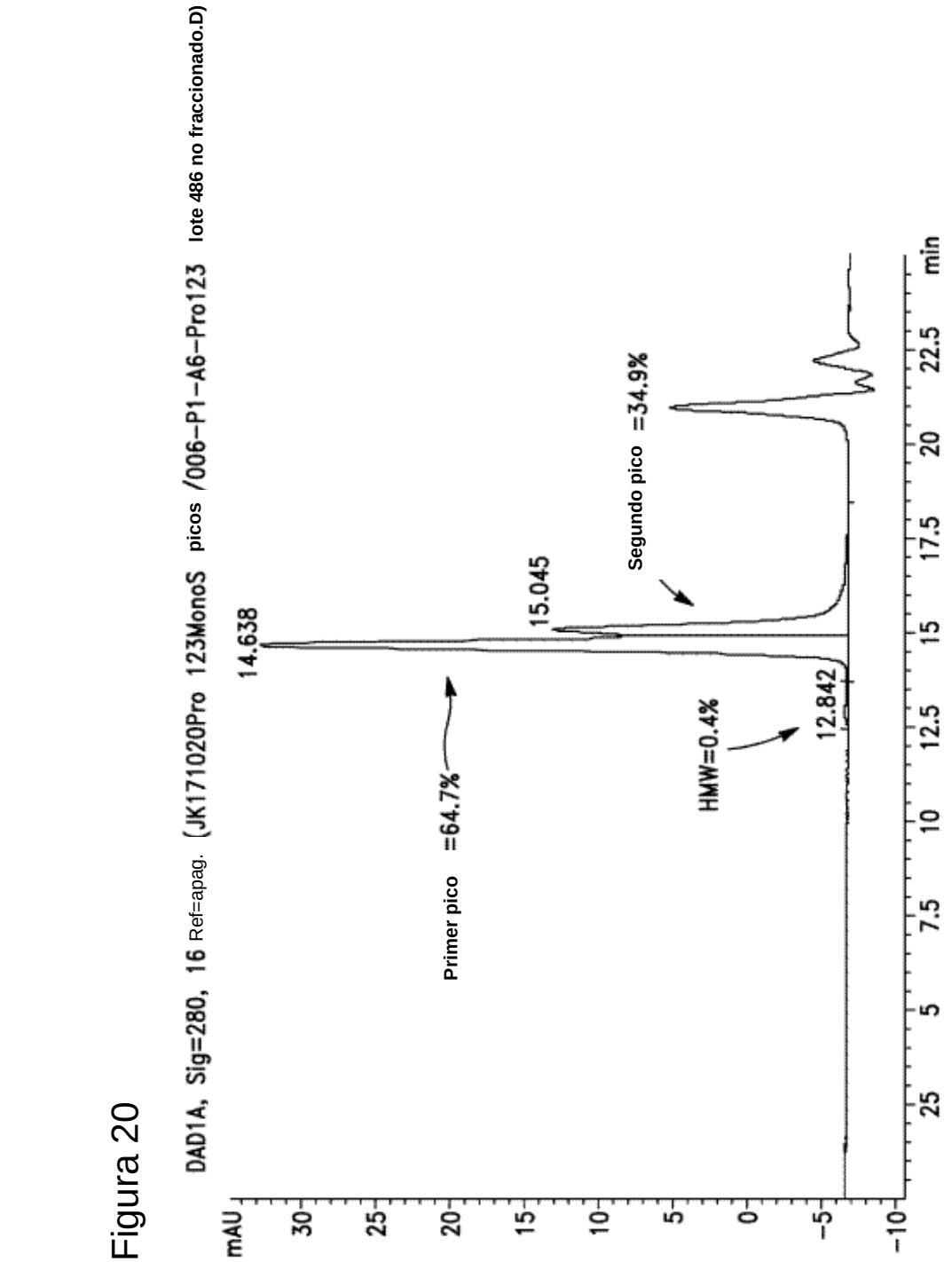

120
121
122
123
24
51
Regulador de pH
8X10^6
6X10^6
4X10^6
2X10^6
0
RLU
-16
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log de concentración (M)

Figura 20



Pro123

Figura 21

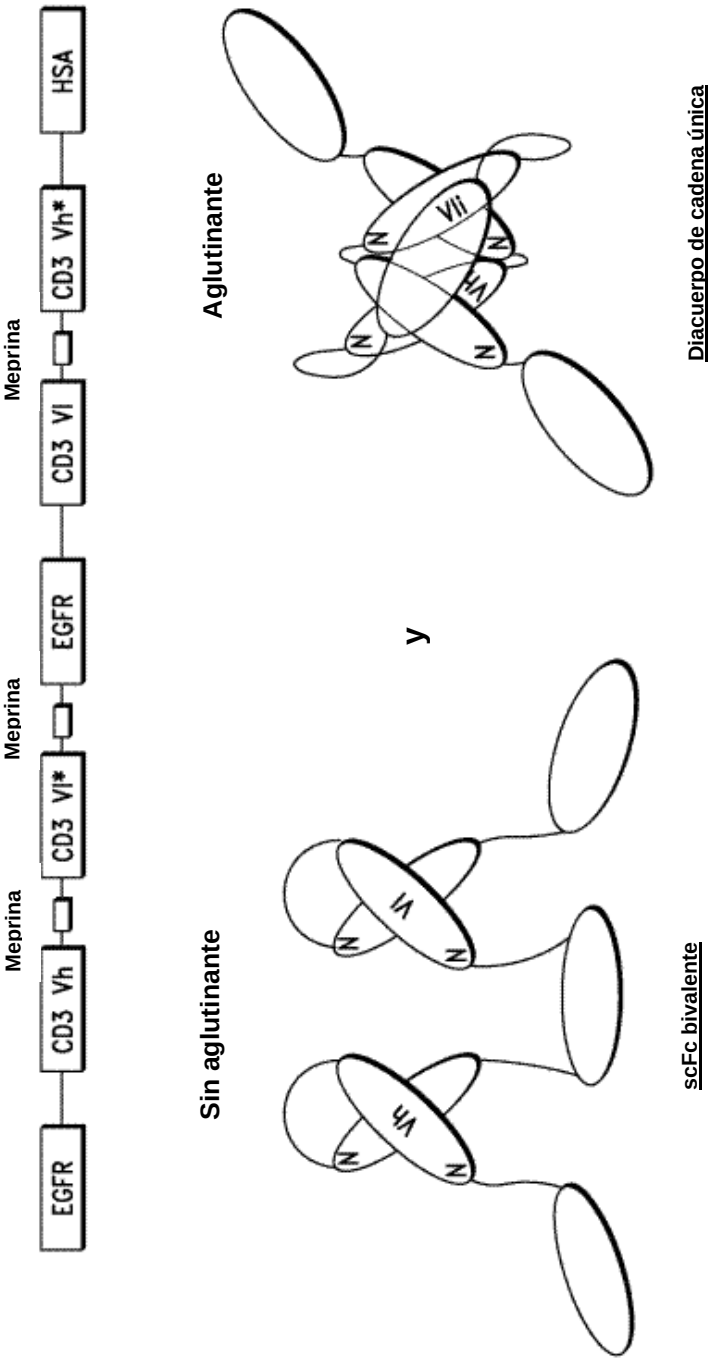

EGFR
CD3 Vh
Meprina
CD3 Vl*
Meprina
EGFR
Meprina
CD3 Vl
CD3 Vh*
HSA
Sin aglutinante
y
Aglutinante
scFc bivalente
Diacuerpo de cadena única

Figura 22

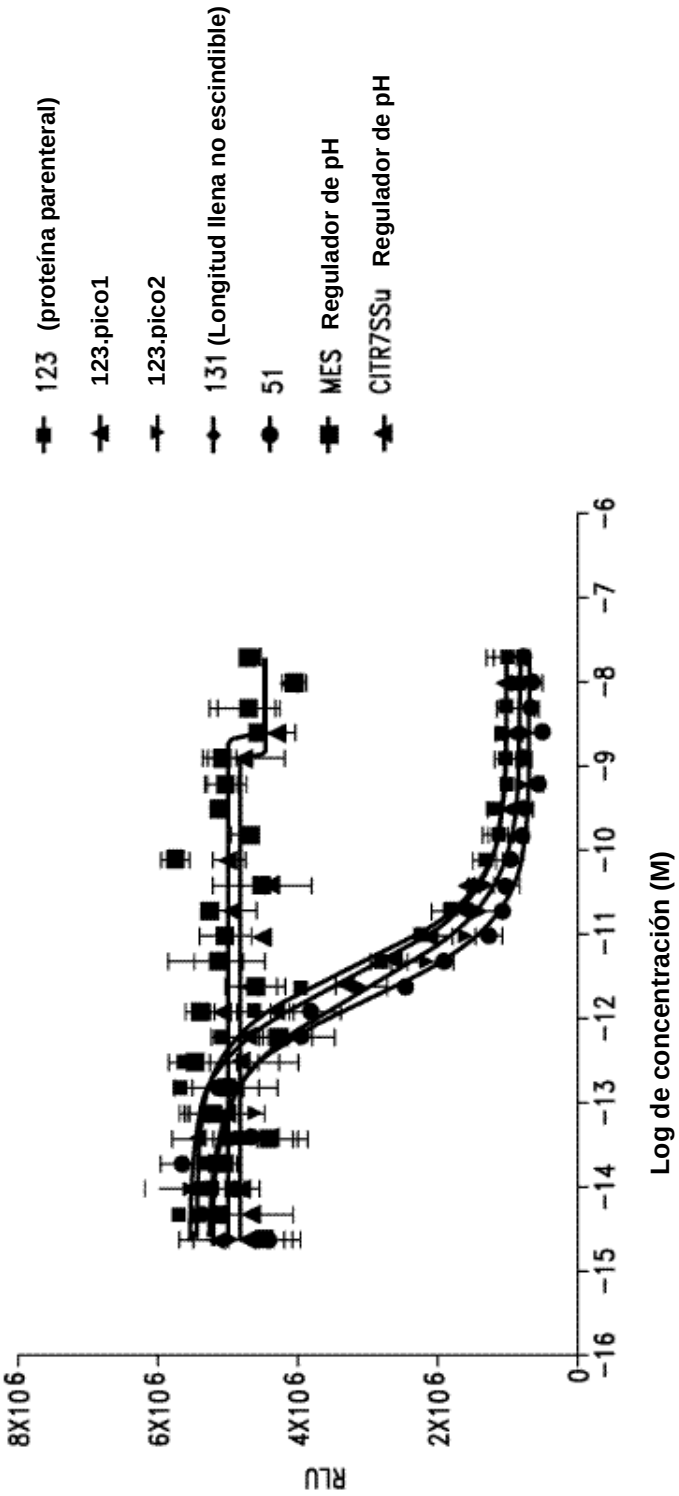

123 (proteína parenteral)
123.pico1
123.pico2
131 (Longitud llena no escindible)
51
MES Regulador de pH
CITR7SSu Regulador de pH
RLU
8X106
6X106
4X106
2X106
0
-16
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log de concentración (M)

Figura 23A

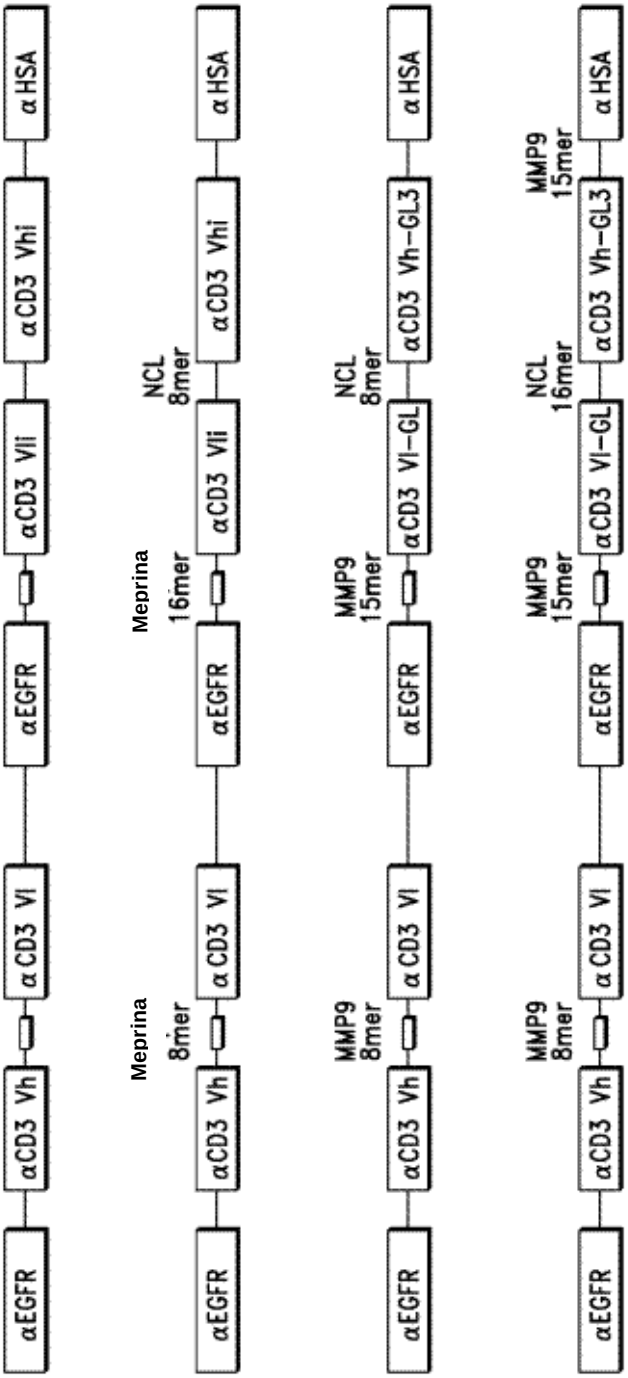

Pro140
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
MMP9 15mer
αCD3 Vli
NCL 8mer
αCD3 Vhi
α HSA
Pro140b
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
Meprina 16mer
αCD3 Vli
NCL 8mer
αCD3 Vhi
α HSA
Pro141
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
MMP9 15mer
αCD3 Vl-GL
NCL 8mer
αCD3 Vh-GL3
α HSA
Pro160
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
MMP9 15mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
MMP9 15mer
α HSA

Figura 23B

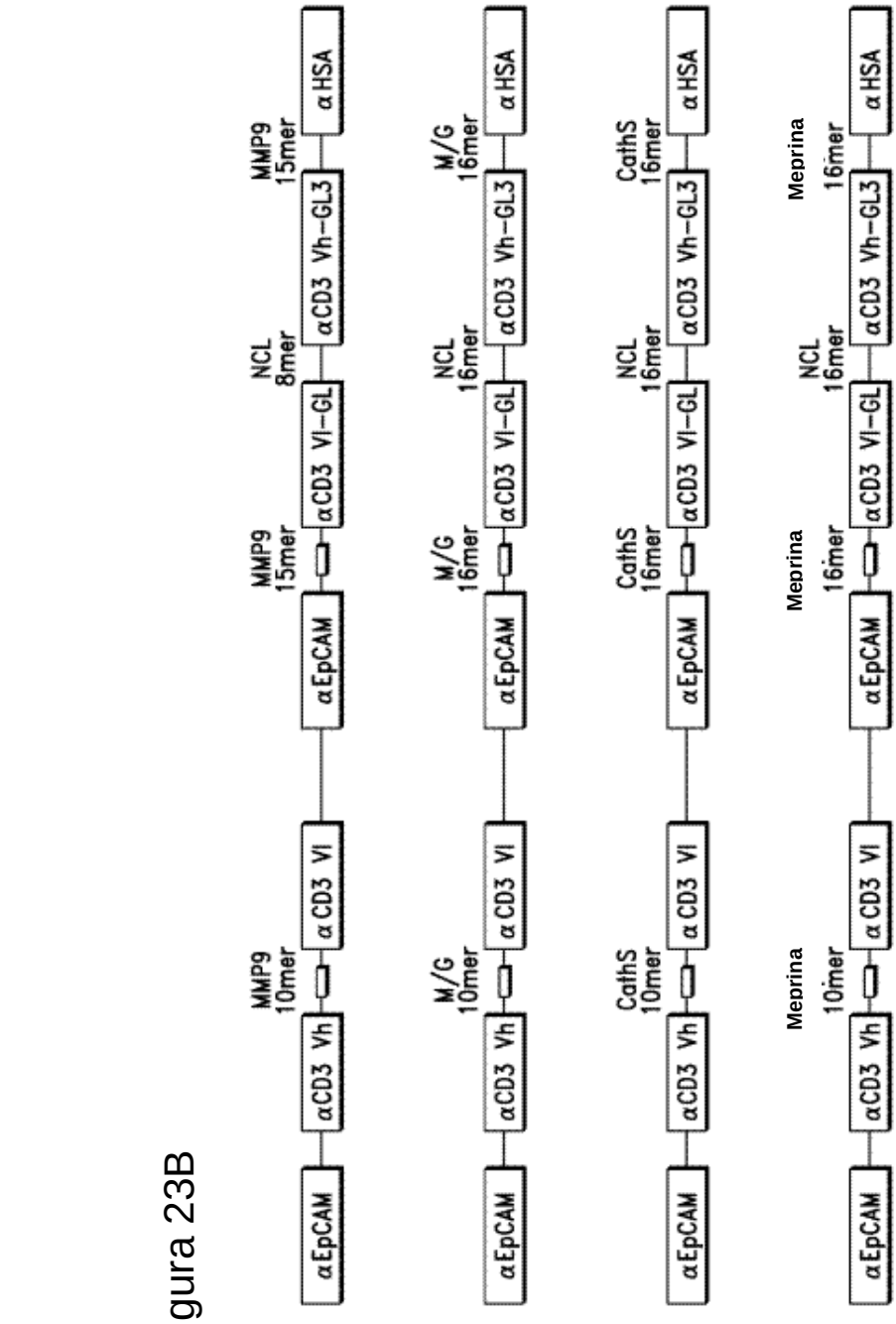

Pro161
αEpCAM
αCD3 Vh
MMP9 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
MMP9 15mer
αCD3 Vl-GL
NCL 8mer
αCD3 Vh-GL3
MMP9 15mer
αHSA
Pro162
αEpCAM
αCD3 Vh
M/G 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
M/G 16mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
M/G 16mer
αHSA
Pro163
αEpCAM
αCD3 Vh
CathS 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
CathS 16mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
CathS 16mer
αHSA
Pro164
αEpCAM
αCD3 Vh
Meprina 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
Meprina 16mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
Meprina 16mer
αHSA

Figura 23C

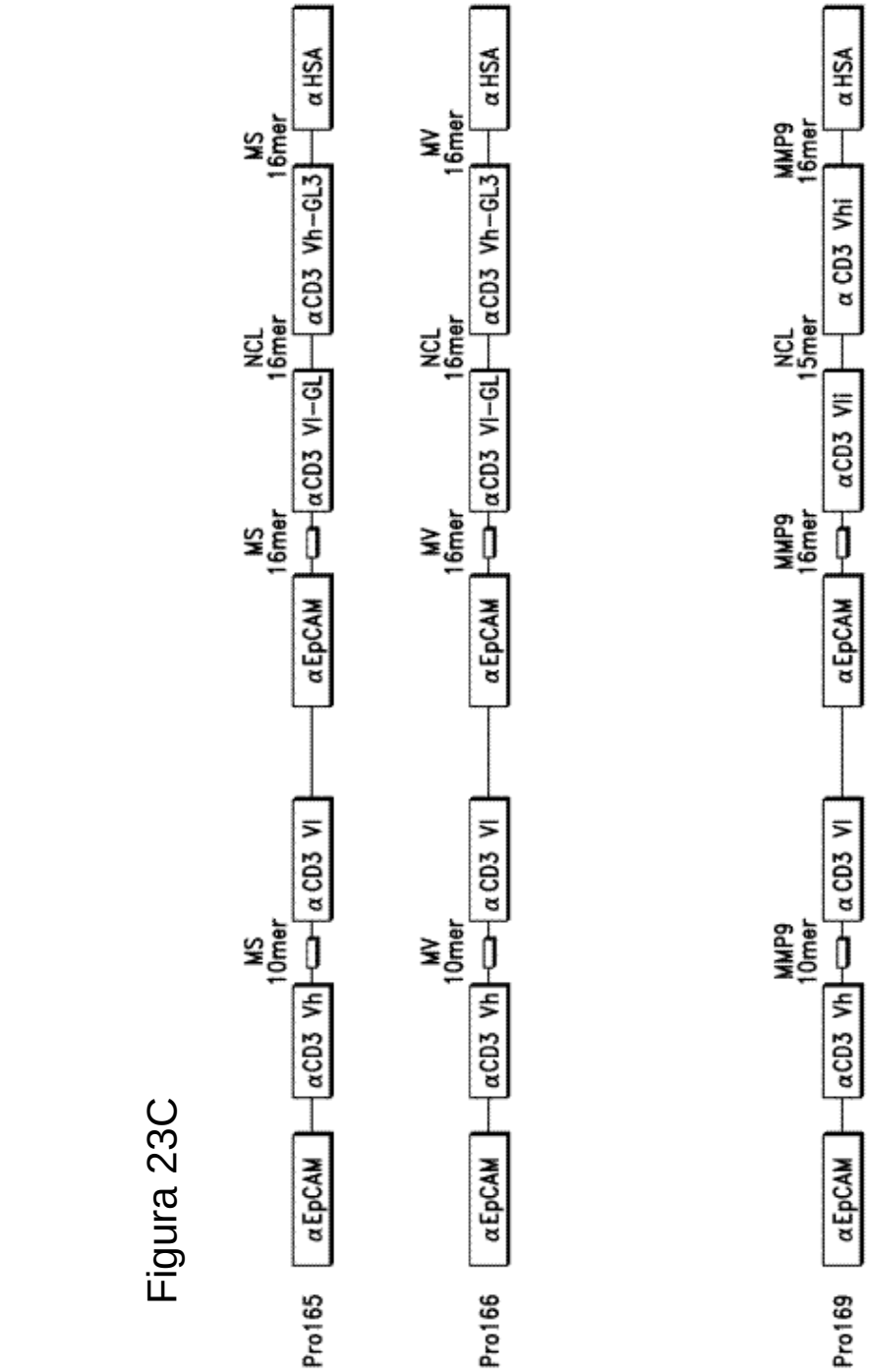

Pro165
αEpCAM
αCD3 Vh
MS 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
MS 16mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
MS 16mer
αHSA
Pro166
αEpCAM
αCD3 Vh
MV 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
MV 16mer
αCD3 Vl-GL
NCL 16mer
αCD3 Vh-GL3
MV 16mer
αHSA
Pro169
αEpCAM
αCD3 Vh
MMP9 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
MMP9 16mer
αCD3 Vli
NCL 15mer
α CD3 Vhi
MMP9 16mer
αHSA

Figura 23D

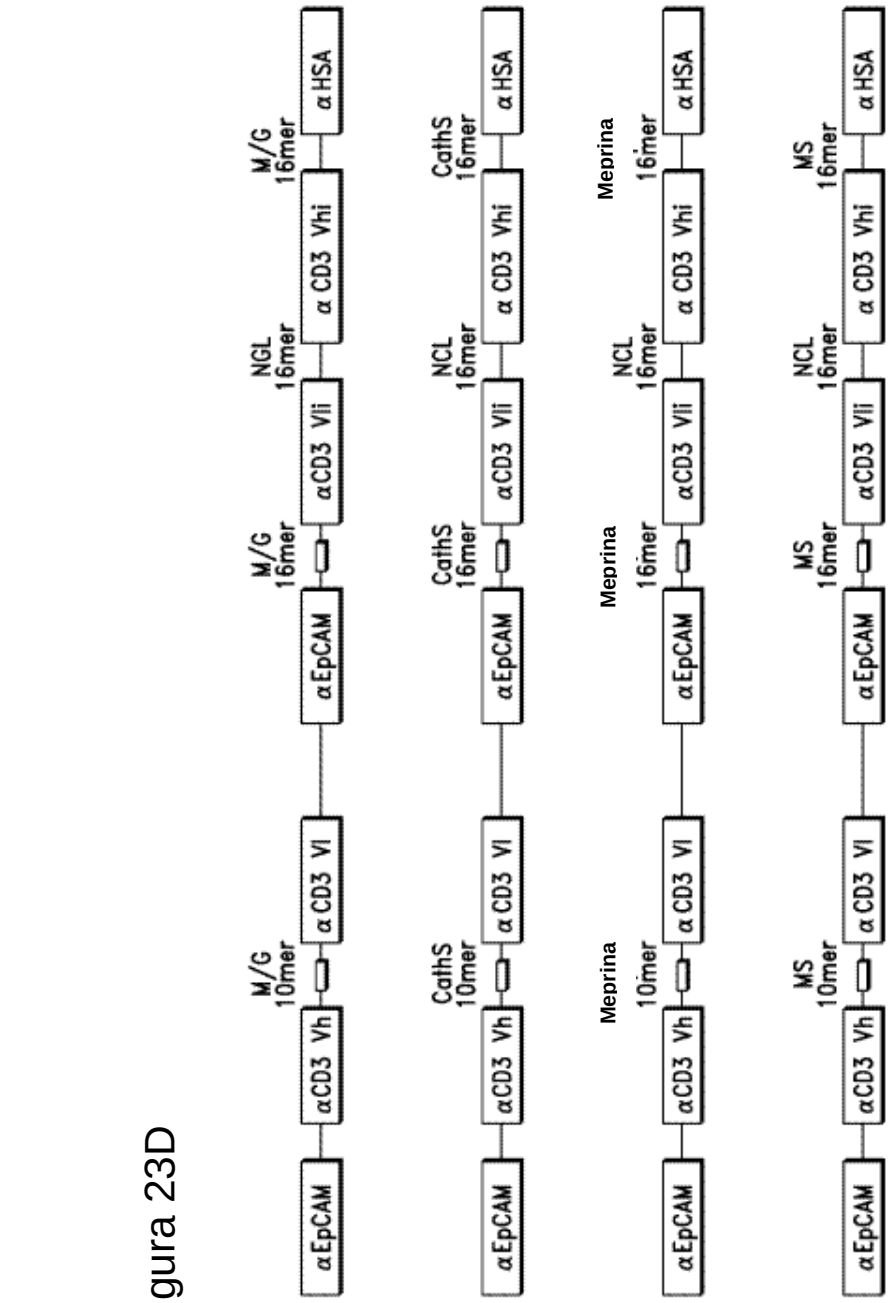

Pro170
αEpCAM
αCD3 Vh
M/G 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
M/G 16mer
αCD3 Vli
NGL 16mer
α CD3 Vhi
M/G 16mer
α HSA
Pro171
αEpCAM
αCD3 Vh
CathS 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
CathS 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
α CD3 Vhi
CathS 16mer
α HSA
Pro172
αEpCAM
αCD3 Vh
Meprina 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
Meprina 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
α CD3 Vhi
Meprina 16mer
α HSA
Pro173
αEpCAM
αCD3 Vh
MS 10mer
αCD3 Vl
αEpCAM
MS 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
α CD3 Vhi
MS 16mer
α HSA

Figura 23E

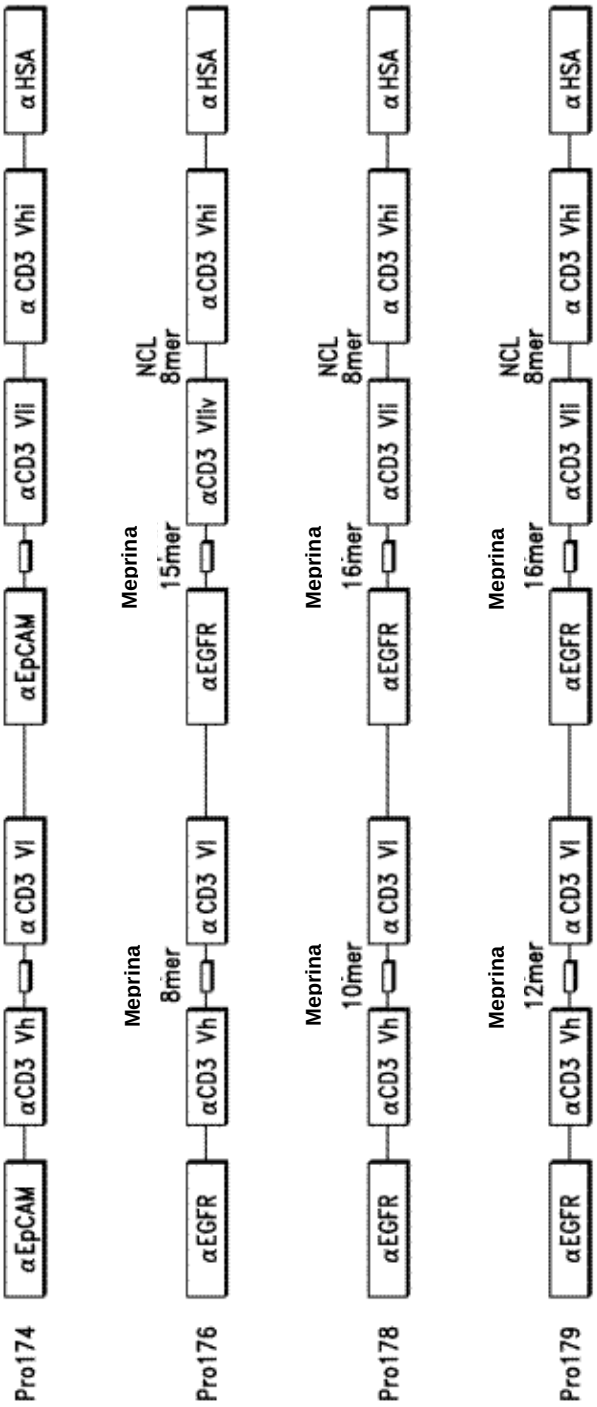

Pro174
αEpCAM
αCD3 Vh
MV
10mer
α CD3 Vl
αEpCAM
MV
16mer
αCD3 Vli
NCL
16mer
α CD3 Vhi
MV
16mer
α HSA
Pro176
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina
8mer
α CD3 Vl
αEGFR
Meprina
15mer
αCD3 Vliv
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro178
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina
10mer
α CD3 Vl
αEGFR
Meprina
16mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro179
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina
12mer
α CD3 Vl
αEGFR
Meprina
16mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA

Figura 23F

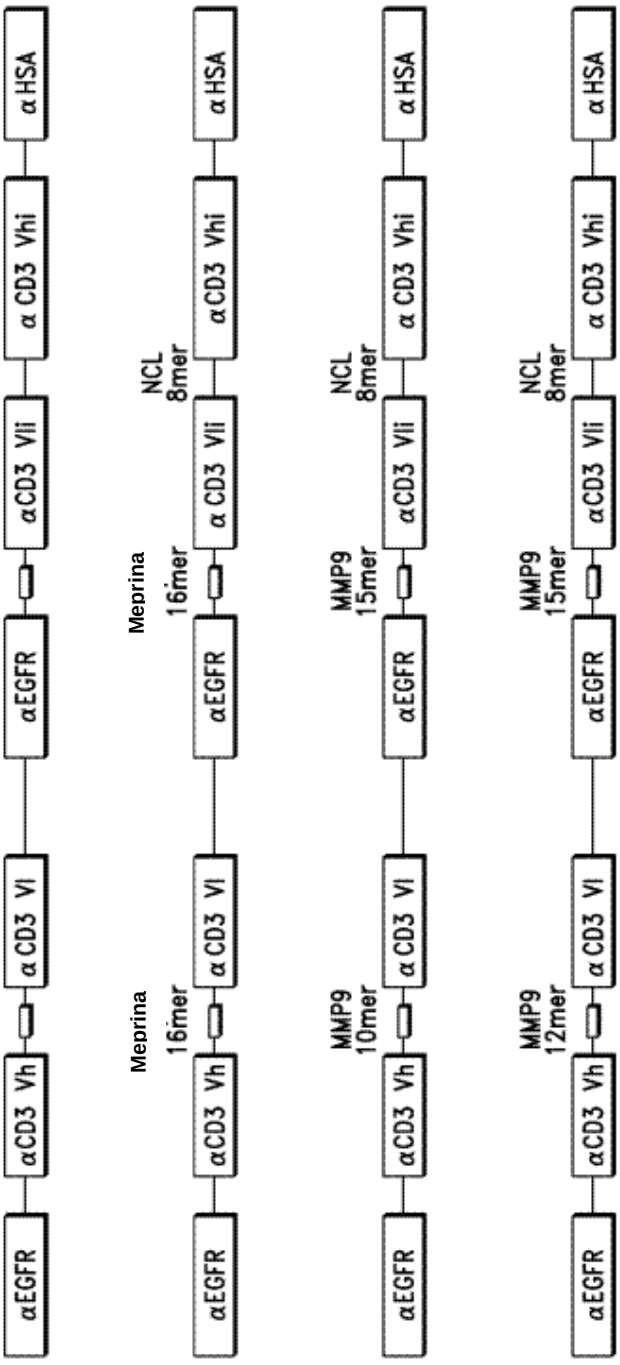

Pro180
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina
14mer
α CD3 Vl
αEGFR
Meprina
16mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro181
αEGFR
αCD3 Vh
Meprina
16mer
α CD3 Vl
αEGFR
Meprina
16mer
α CD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro182
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9
10mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9
15mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro183
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9
12mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9
15mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA

Figura 23G

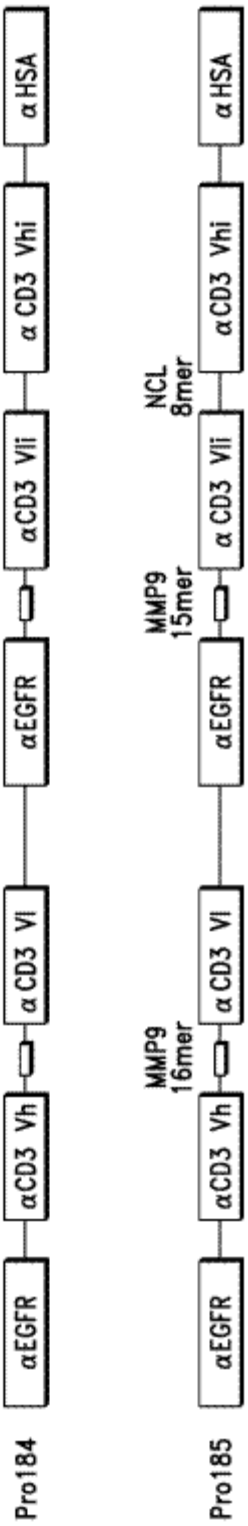

Pro184
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9
14mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9
15mer
αCD3 Vli
NCL
8mer
α CD3 Vhi
α HSA
Pro185
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9
16mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9
15mer
α CD3 Vli
NCL
8mer
αCD3 Vhi
α HSA

Figura 24

DAD1A, Sig=280,16 Ref= apag(C:\CHEM32\...ATA\JK171027 SEC LOTES 503 a 508\V003-P1-A4PRO Lote PL-0506.DO 4°C
DAD1A, Sig=280,16 Ref= apag(JK17 1030 Pro140 y 41 y 42 a 37\003-P1-A4-Pro 140 a 37 C.D) 37°C 72 hrs

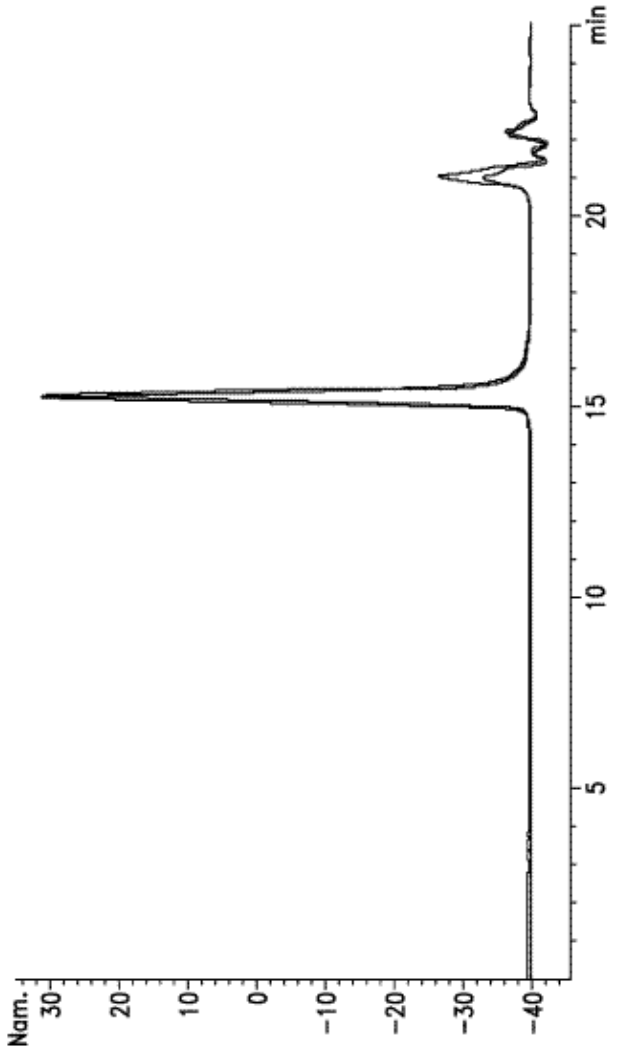


Figura 25

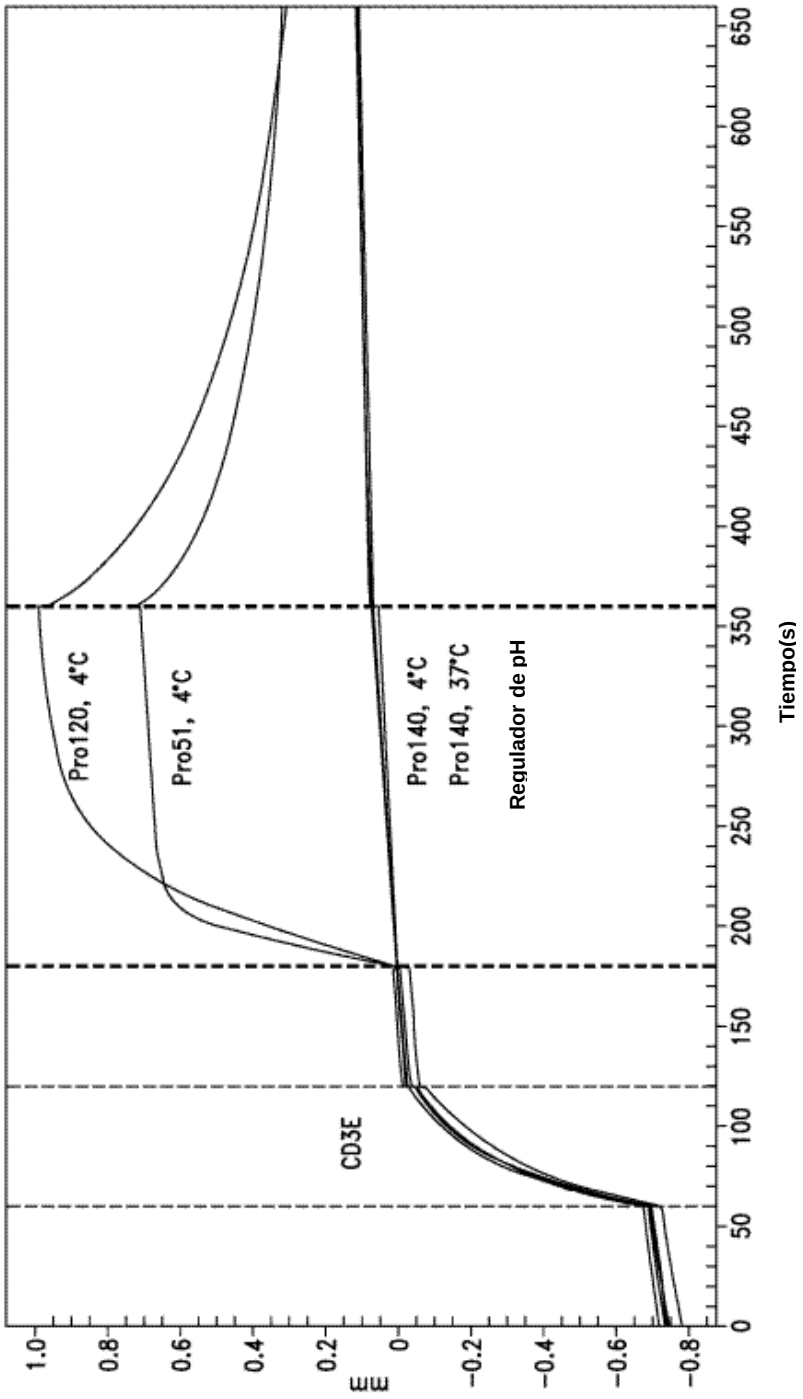

Pro120, 4°C
Pro51, 4°C
Pro140, 4°C
Pro140, 37°C
Regulador de pH
CD3E
mDeg
Tiempo(s)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
−0.2
−0.4
−0.6
−0.8
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650

Figura 26

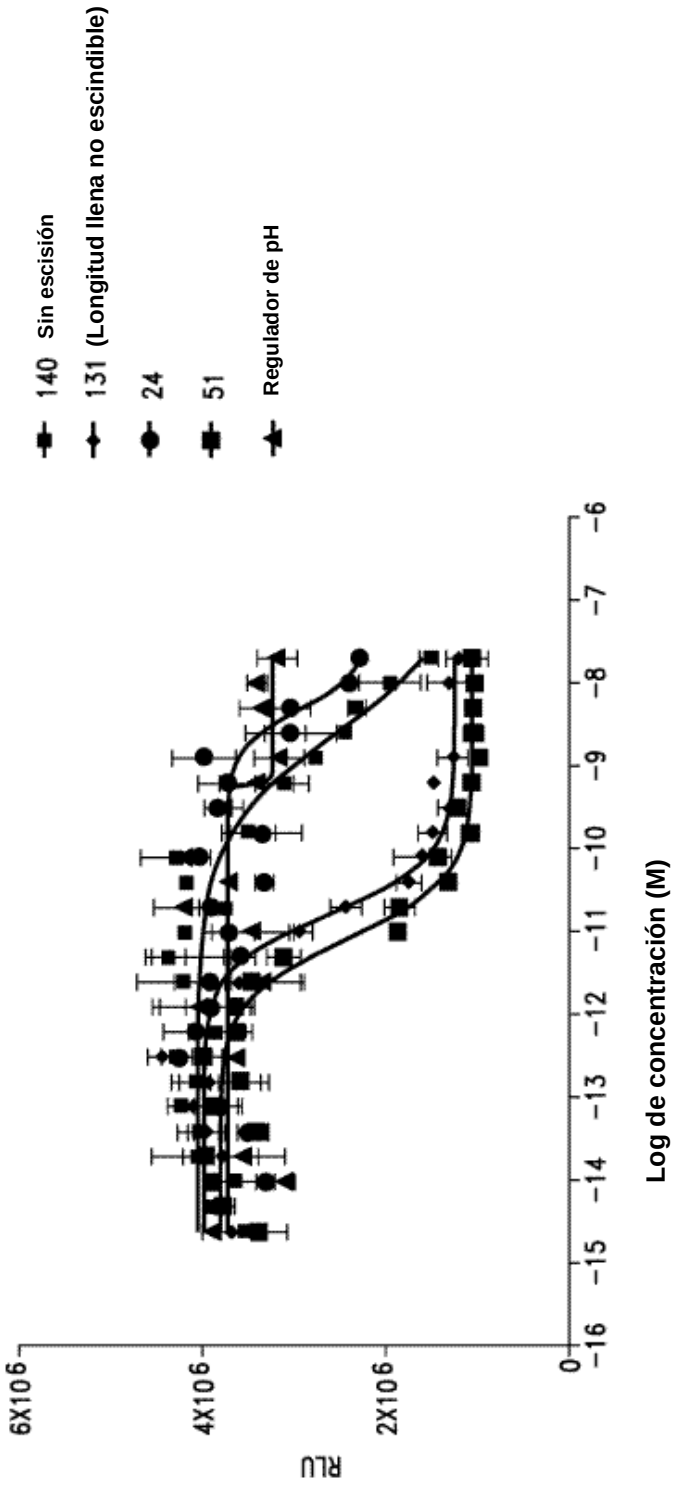
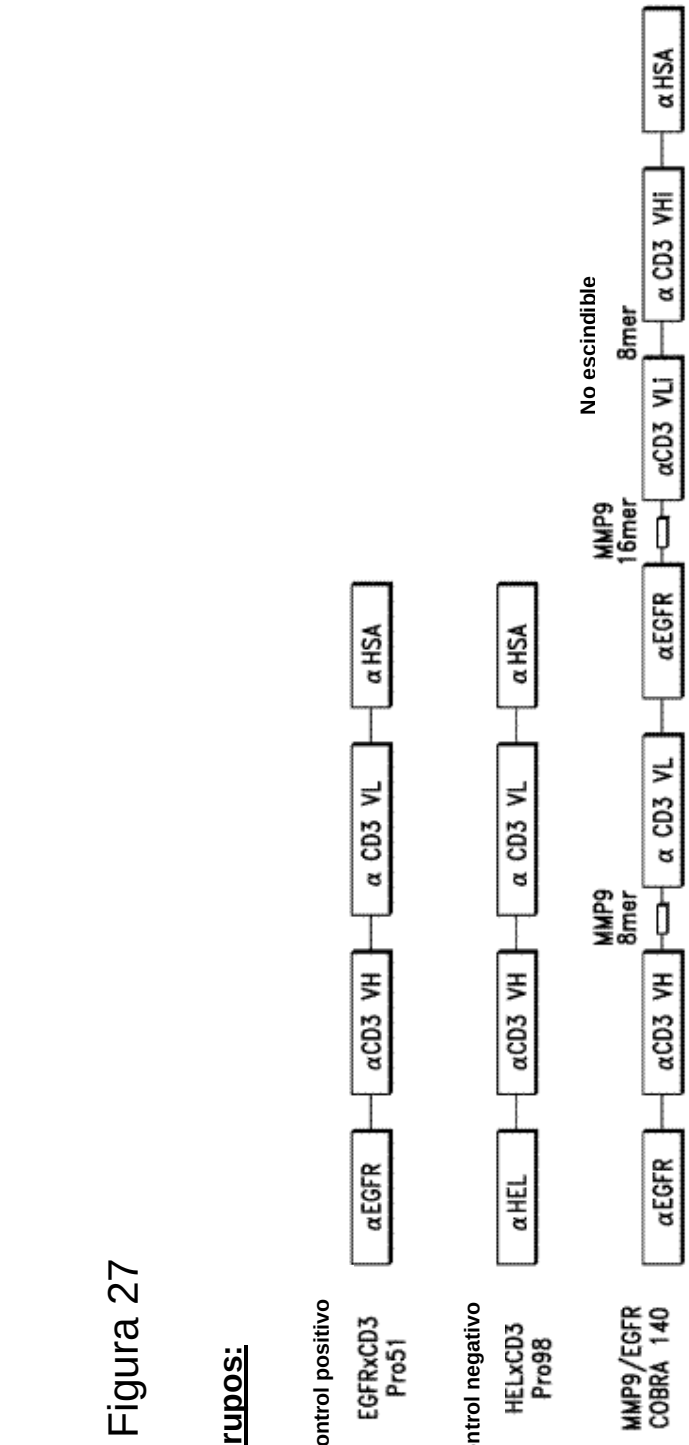

140 Sin escisión
131 (Longitud llena no escindible)
24
51
Regulador de pH
RLU
6X10 6
4X10 6
2X10 6
0
−16 −15 −14 −13 −12 −11 −10 −9 −8 −7 −6
Log de concentración (M)

Figura 27

Grupos:



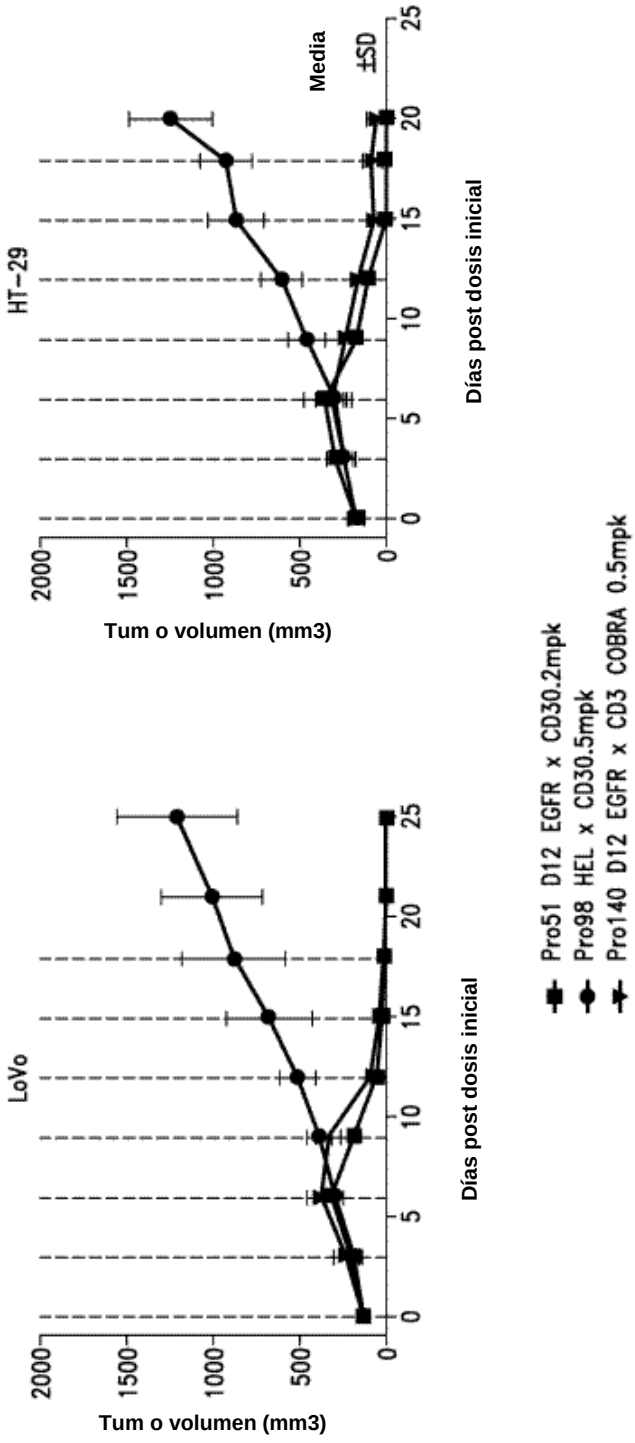
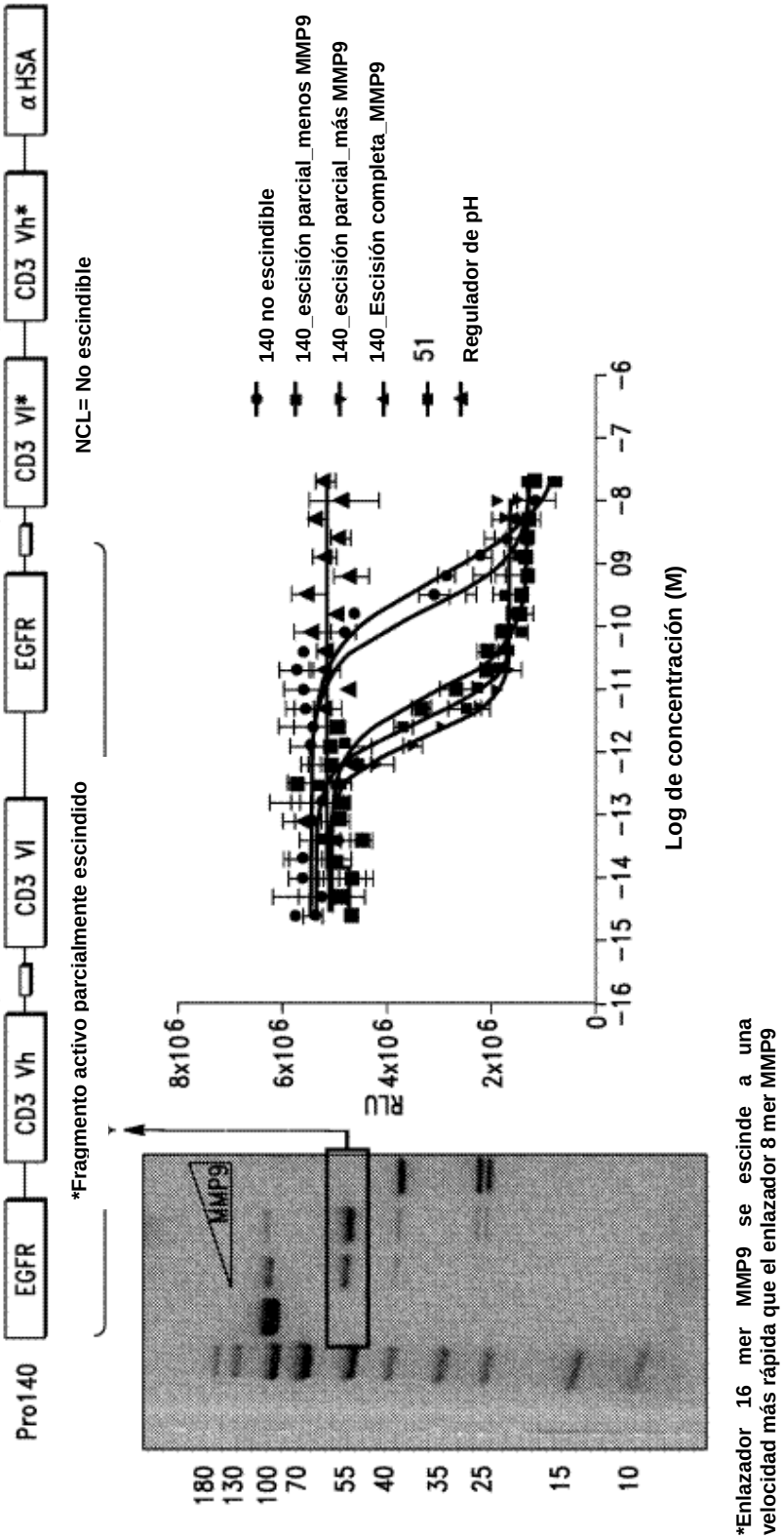


Figura 28A

Figura 28B

Figura 29



*Enlazador 16 mer MMP9 se escinde a una velocidad más rápida que el enlazador 8 mer MMP9

Figura 30

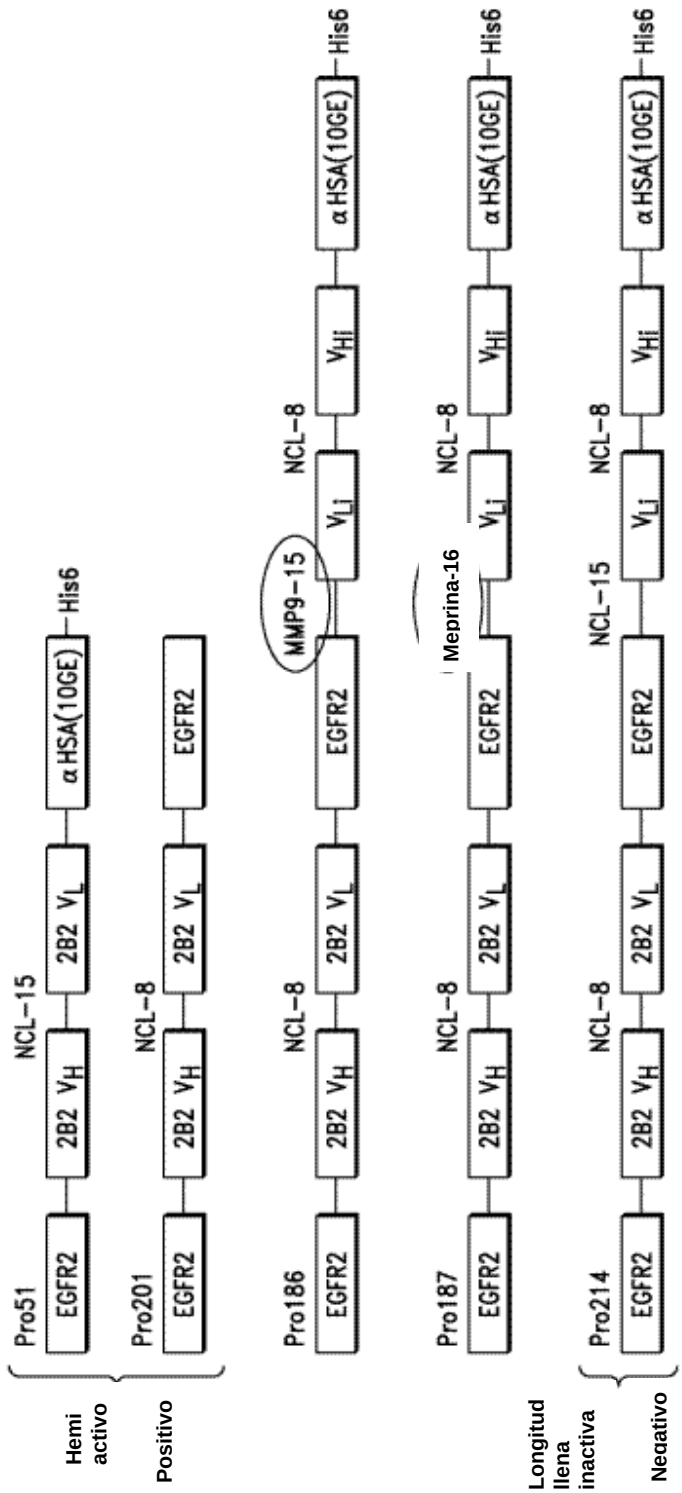

Pro51
EGFR2
NCL-15
2B2 VH
2B2 VL
α HSA(10GE)
His6
Hemi activo
Pro201
EGFR2
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
EGFR2
Positivo
Pro186
EGFR2
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
EGFR2
MMP9-15
NCL-8
VLi
VHi
α HSA(10GE)
His6
Pro187
EGFR2
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
EGFR2
Meprina-16
NCL-8
VLi
VHi
α HSA(10GE)
His6
Longitud llena inactiva
Pro214
EGFR2
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
EGFR2
NCL-15
NCL-8
VLi
VHi
α HSA(10GE)
His6
Negativo

Figura 31

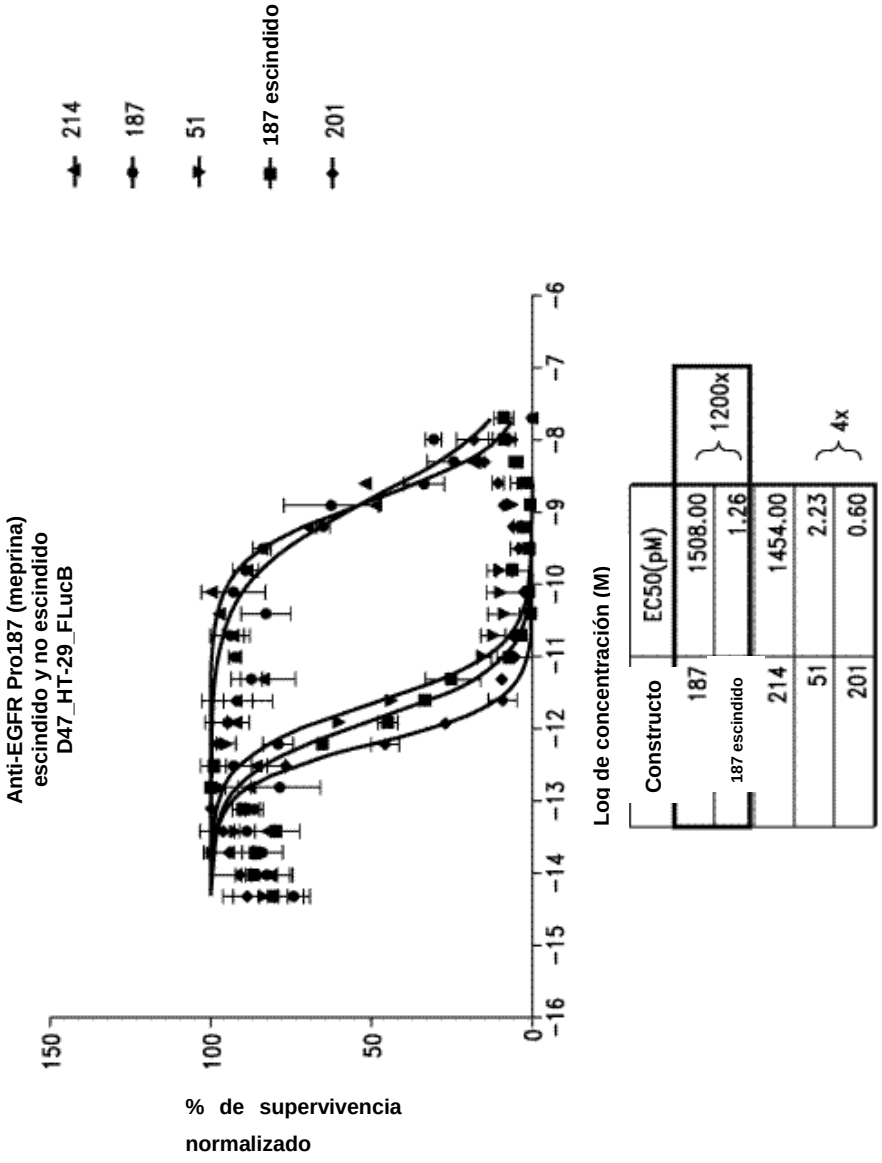

Anti-EGFR Pro187 (meprina) escindido y no escindido D47_HT-29_FLucB
214
187
51
187 escindido
201
% de supervivencia normalizado
150
100
50
0
−16
−15
−14
−13
−12
−11
−10
−9
−8
−7
−6
Log de concentración (M)
Constructo
EC50(pM)
187
1508.00
187 escindido
1.26
1200x
214
1454.00
51
2.23
4x
201
0.60

Figura 32

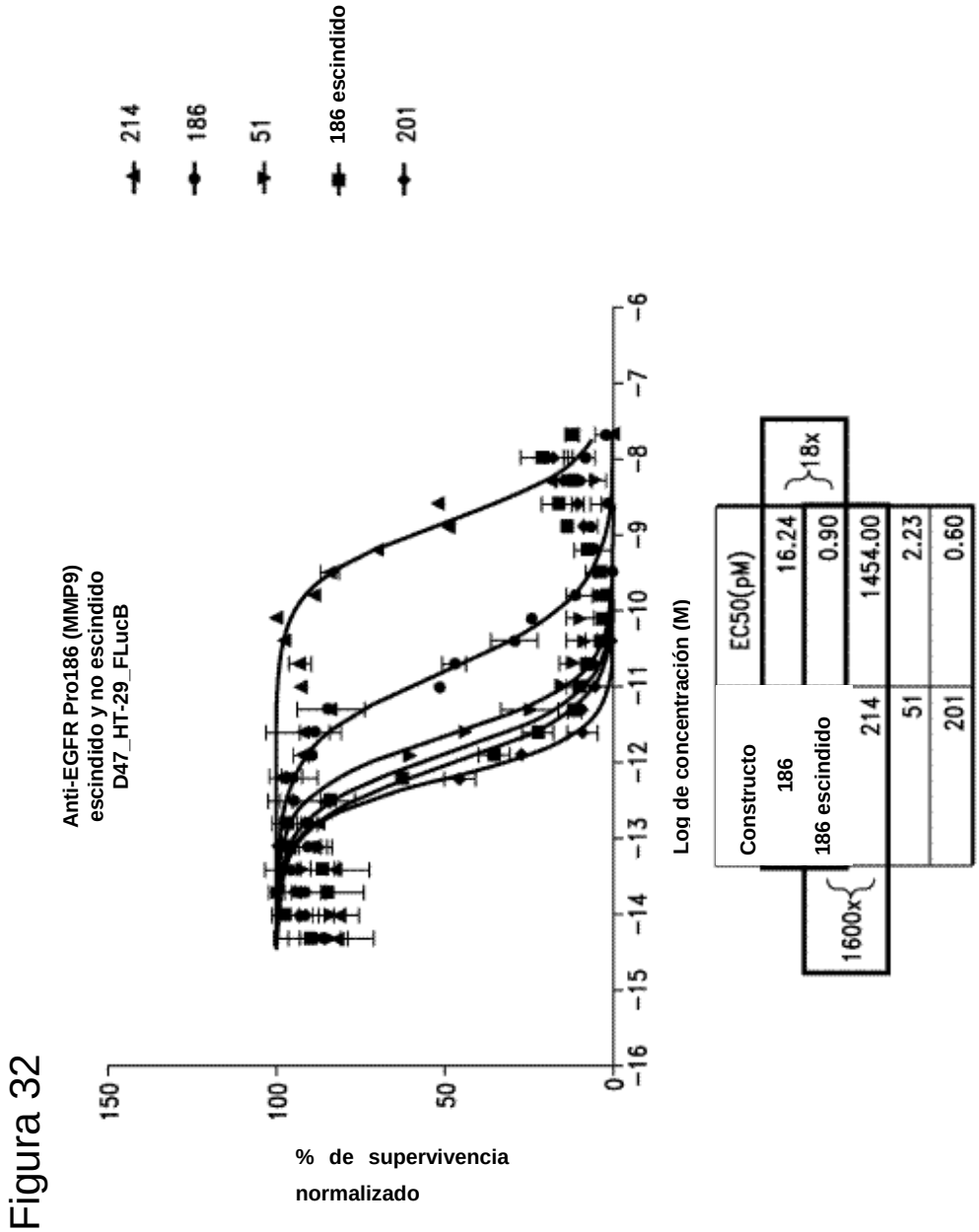

Anti-EGFR Pro186 (MMP9)
escindido y no escindido
D47_HT-29_FLucB
214
186
51
186 escindido
201
% de supervivencia normalizado
Log de concentración (M)
150
100
50
0
−16
−15
−14
−13
−12
−11
−10
−9
−8
−7
−6
Constructo
EC50(pM)
186
16.24
186 escindido
0.90
18x
214
1454.00
1600x
51
2.23
201
0.60

Figura 33

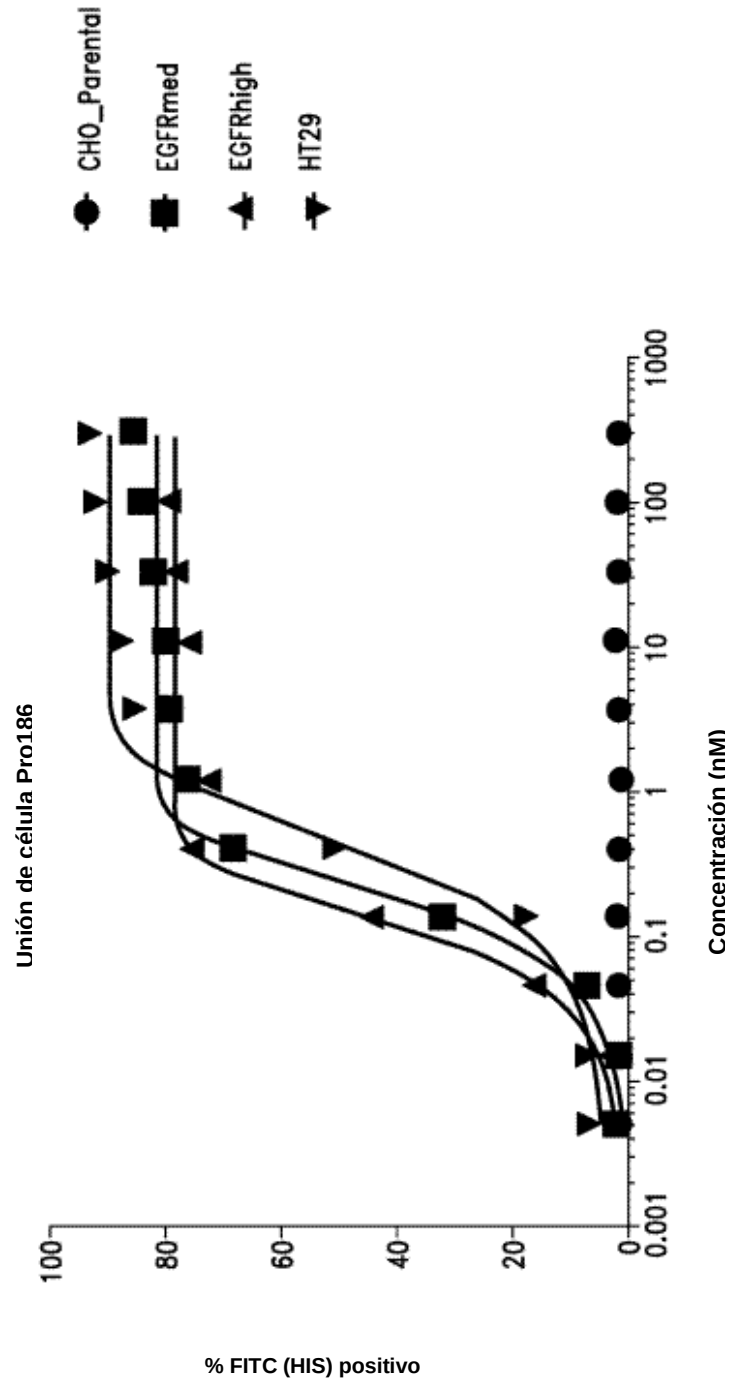

CHO_Parental
EGFRmed
EGFRhigh
HT29
Unión de célula Pro186
% FITC (HIS) positivo
Concentración (nM)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000

Figura 34

Grupos:

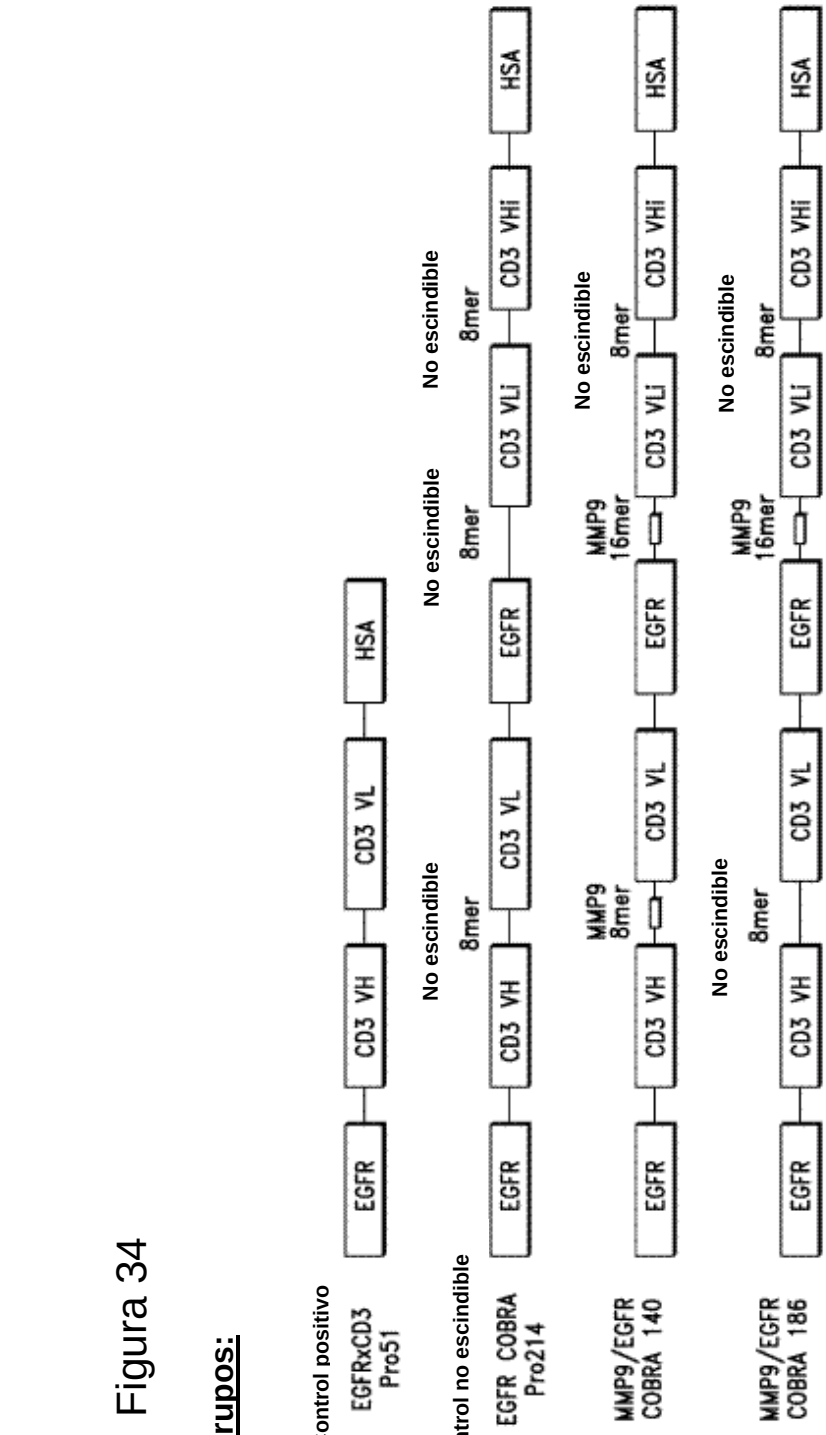


Figura 35

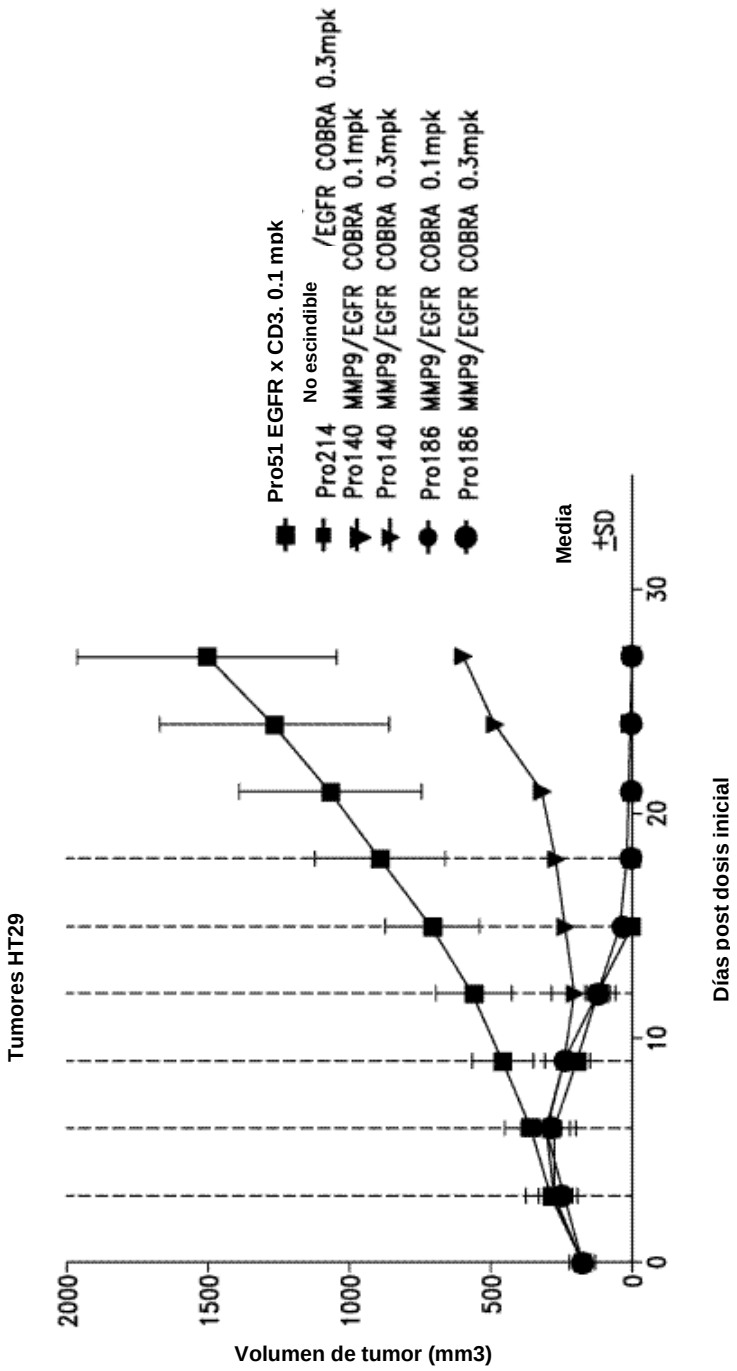
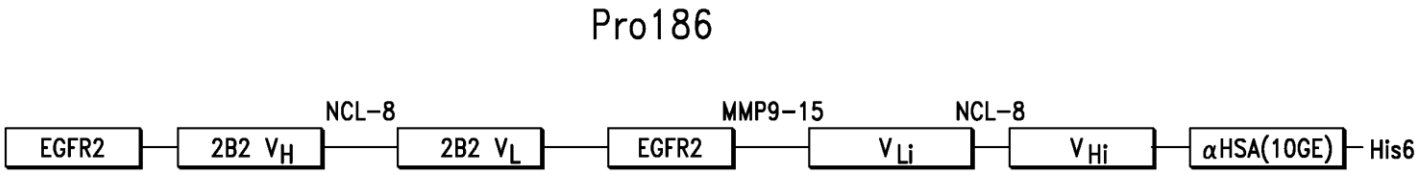

Pro51 EGFR x CD3. 0.1 mpk
No escindible
Pro214
Pro140 MMP9/EGFR COBRA 0.1mpk
Pro140 MMP9/EGFR COBRA 0.3mpk
Pro186 MMP9/EGFR COBRA 0.1mpk
Pro186 MMP9/EGFR COBRA 0.3mpk
/EGFR COBRA 0.3mpk
Media
±SD
Tumores HT29
Volumen de tumor (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Días post dosis inicial

Figura 36



Pro	BS1		DL1	CD3Vl-	BS2	AL		DL2	CD3Vh-	
393	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	S9	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
394	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	ST14(MV)	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
395	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	Cats	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
396	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	MMP9v	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
429	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	Mep/GrandB	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
430	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	MMP9-2	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA
431	EGFR2	Vh	NCL-8	Vl	EGFR2	ST14(MS)	Vli	NCL-8	Vhi	αHSA

Figura 37

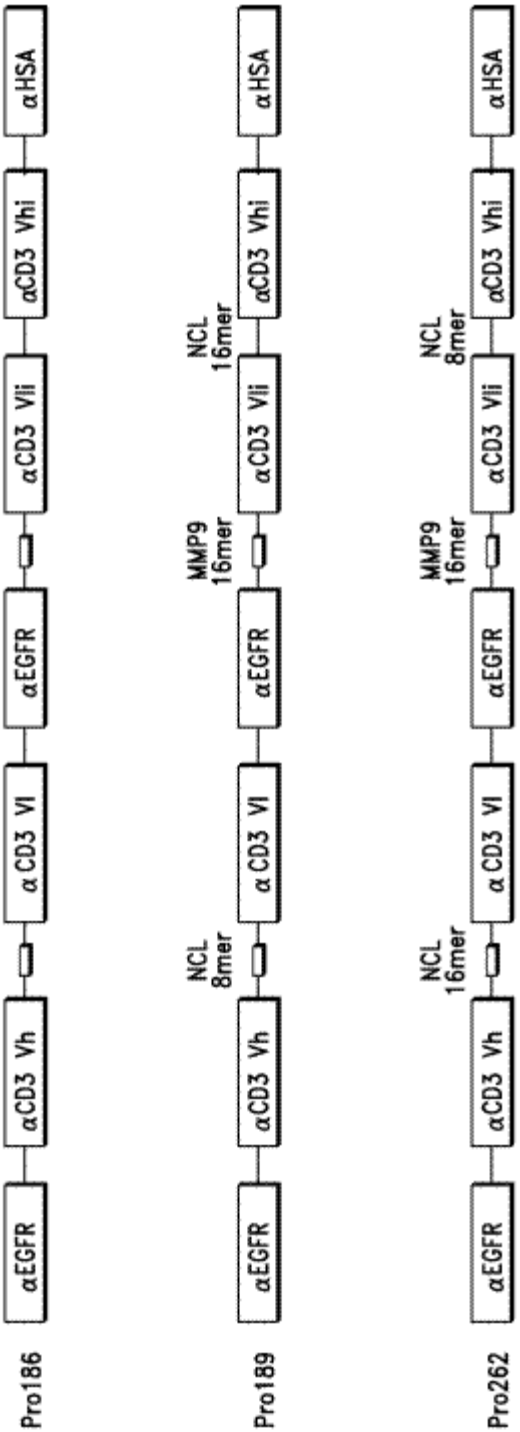
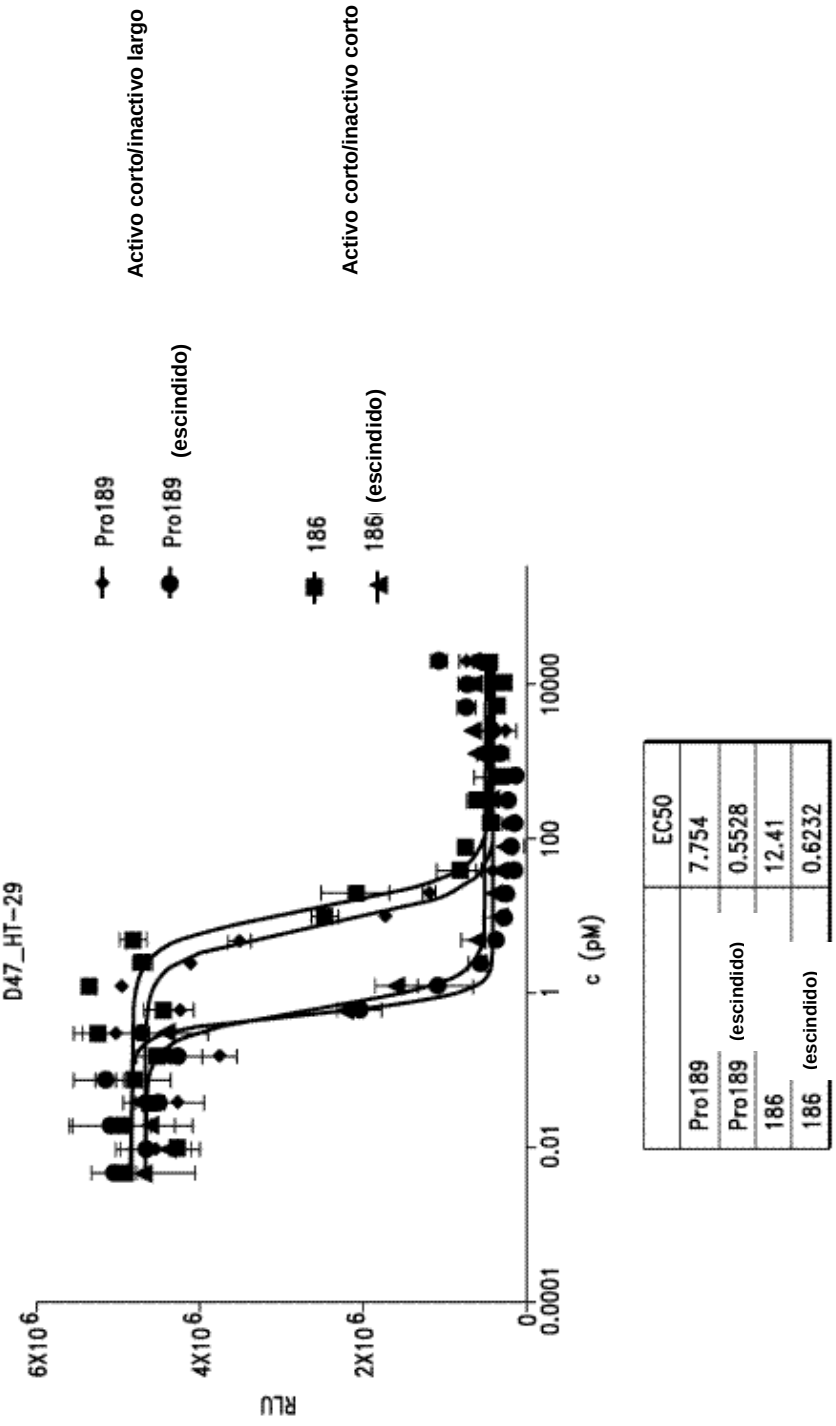

Pro186
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 VI
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vii
αCD3 Vhi
αHSA
Pro189
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 VI
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vii
NCL 16mer
αCD3 Vhi
αHSA
Pro262
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 16mer
α CD3 VI
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vii
NCL 8mer
αCD3 Vhi
αHSA

Figura 38



	EC50
Pro189	7.754
Pro189 (escindido)	0.5528
186	12.41
186 (escindido)	0.6232

Figura 39

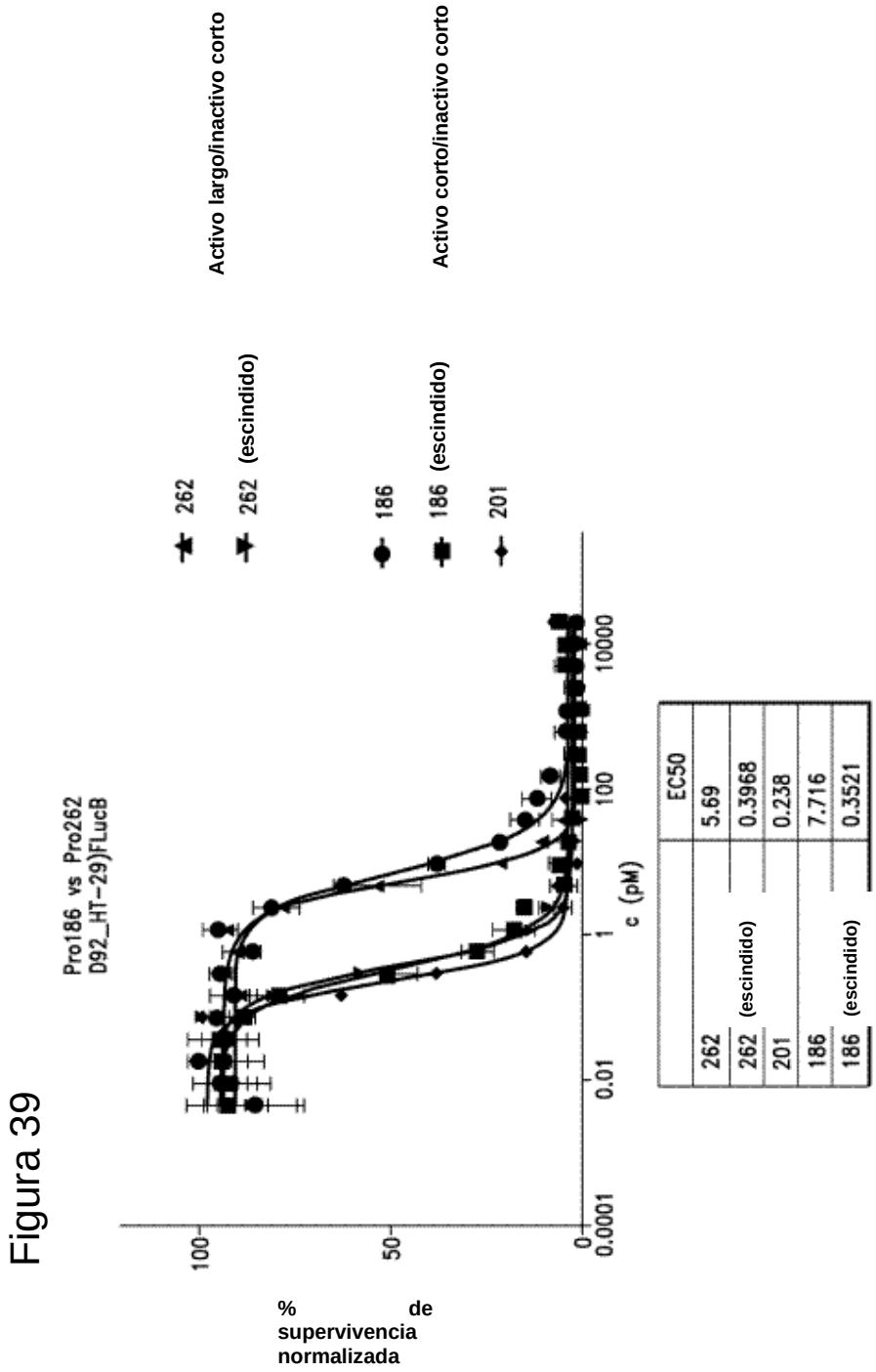

Pro186 vs Pro262
D92_HT-29)FLucB
Activo largo/inactivo corto
Activo corto/inactivo corto
262
262 (escindido)
186
186 (escindido)
201
% de supervivencia normalizada
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
c (pM)
EC50
262 5.69
262 (escindido) 0.3968
201 0.238
186 7.716
186 (escindido) 0.3521

Figura 40A

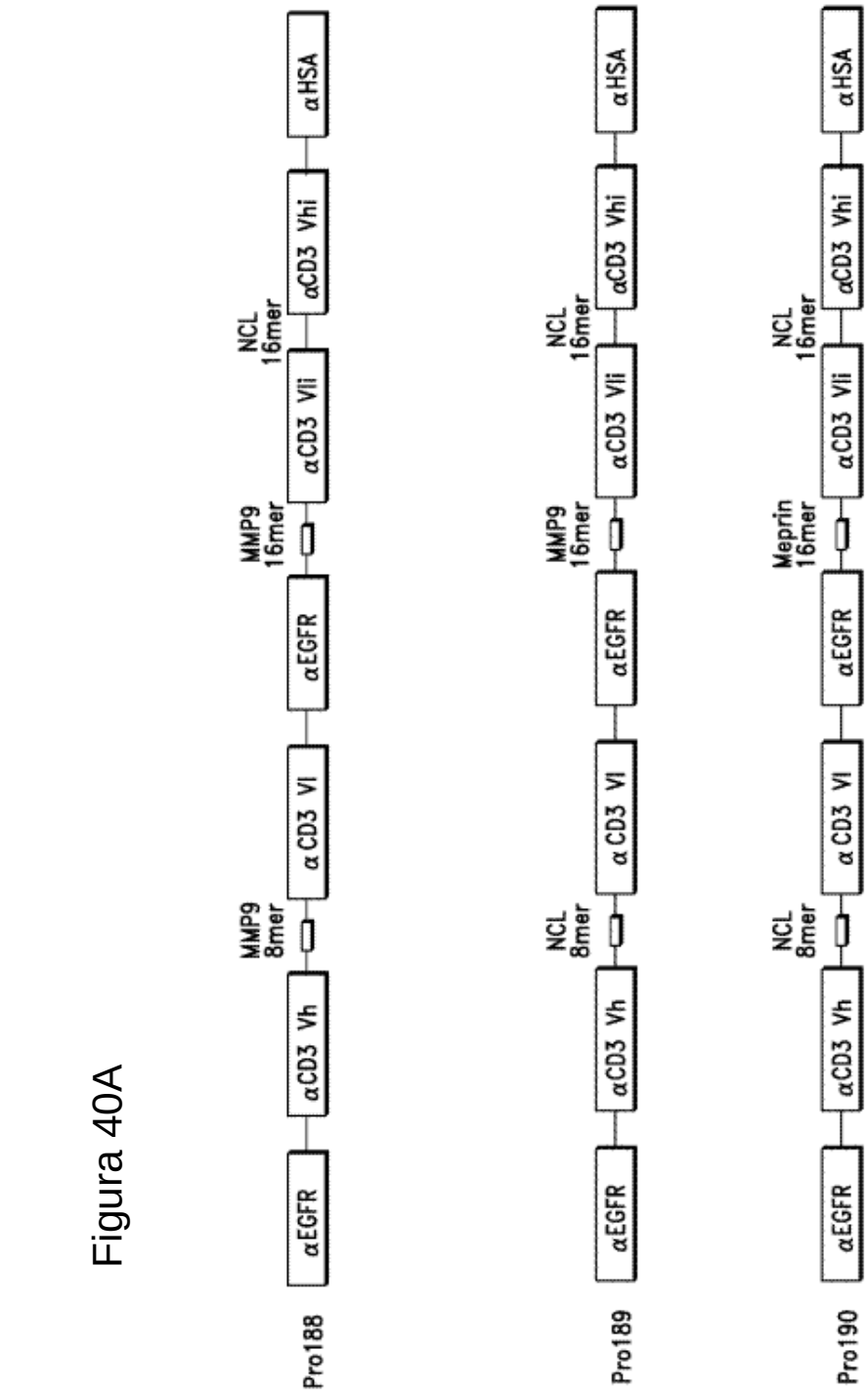

Pro188
αEGFR
αCD3 Vh
MMP9 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
αCD3 Vhi
αHSA
Pro189
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
αCD3 Vhi
αHSA
Pro190
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
αCD3 Vl
αEGFR
Meprin 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
αCD3 Vhi
αHSA

Figura 40B

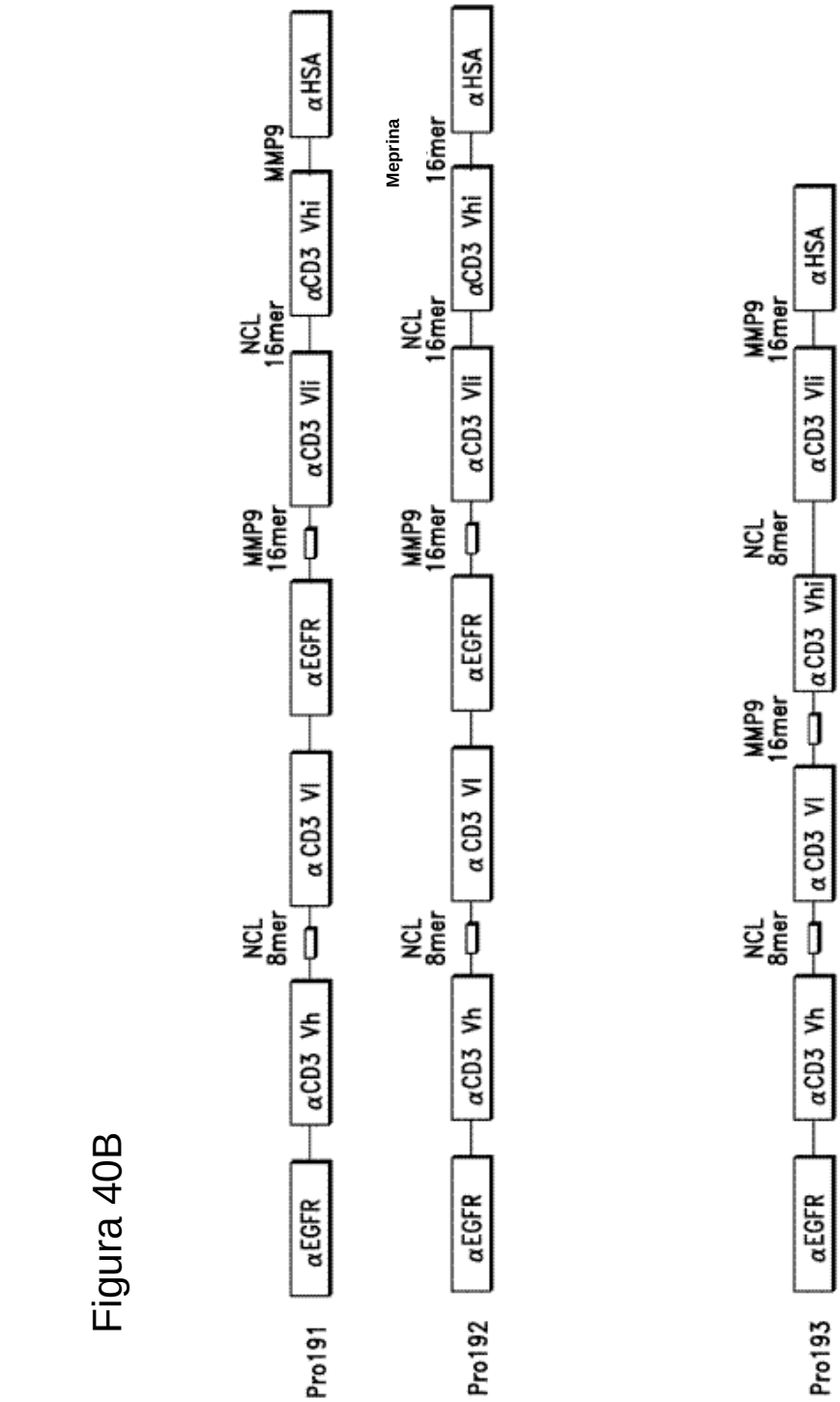

Pro191
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 Vl
MMP9 16mer
αEGFR
NCL 16mer
αCD3 Vli
MMP9
αHSA
Meprina
Pro192
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 Vl
MMP9 16mer
αEGFR
NCL 16mer
αCD3 Vli
16mer
αHSA
Pro193
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 Vl
MMP9 16mer
αCD3 Vhi
NCL 8mer
αCD3 Vli
MMP9 16mer
αHSA

Figura 40C

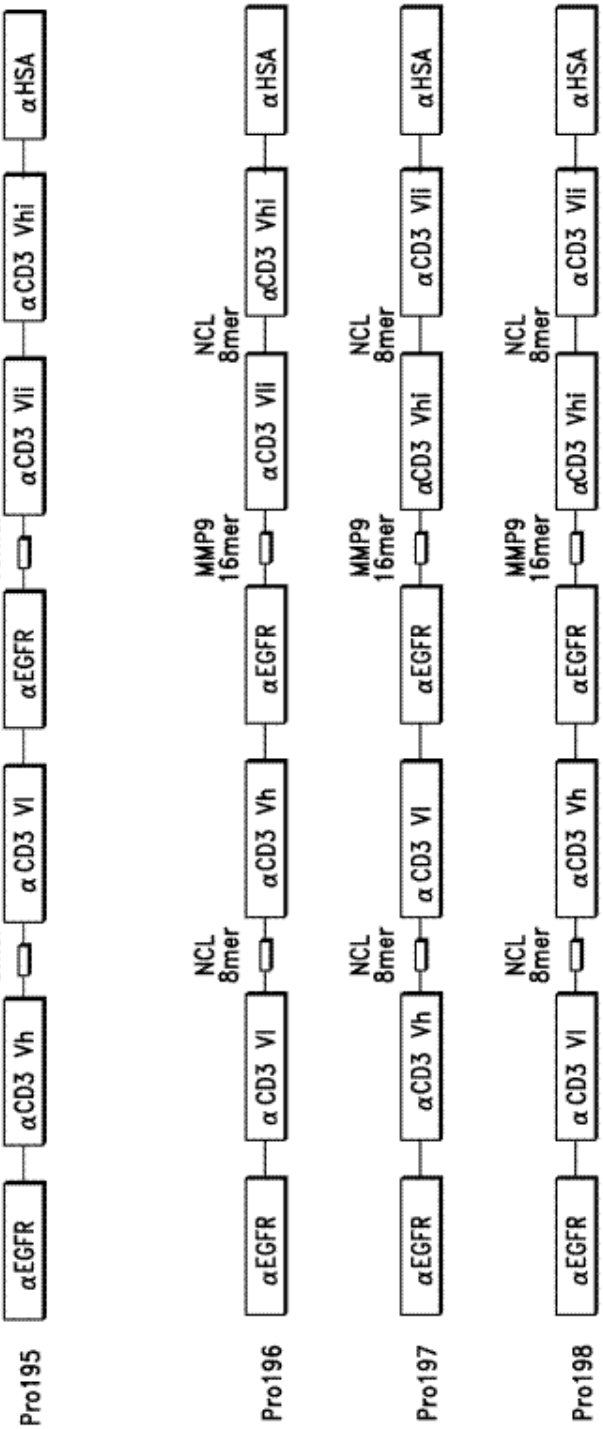

Pro195
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vli
NCL 16mer
αCD3 Vhi
αHSA
Pro196
αEGFR
α CD3 Vl
NCL 8mer
αCD3 Vh
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vli
NCL 8mer
αCD3 Vhi
αHSA
Pro197
αEGFR
αCD3 Vh
NCL 8mer
α CD3 Vl
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vhi
NCL 8mer
αCD3 Vli
αHSA
Pro198
αEGFR
α CD3 Vl
NCL 8mer
αCD3 Vh
αEGFR
MMP9 16mer
αCD3 Vhi
NCL 8mer
αCD3 Vli
αHSA

Figura 41

sdAb		Unión de proteína: K_D (nM)			Unión de célula:		TDCC EC_{50} (pM)	
MVK ID	Familia	Humano	Rhesus	Ratón	Humano	Rhesus	IGROV1	OVAR8
77-2	2	2	3	7	+++	+++	2	0.2
59-3	3	15	53	NB	+++	+++	30	6
22-4	4	2	11	NB	+++	+++	8	1
Pro51							41	2

Figura 42

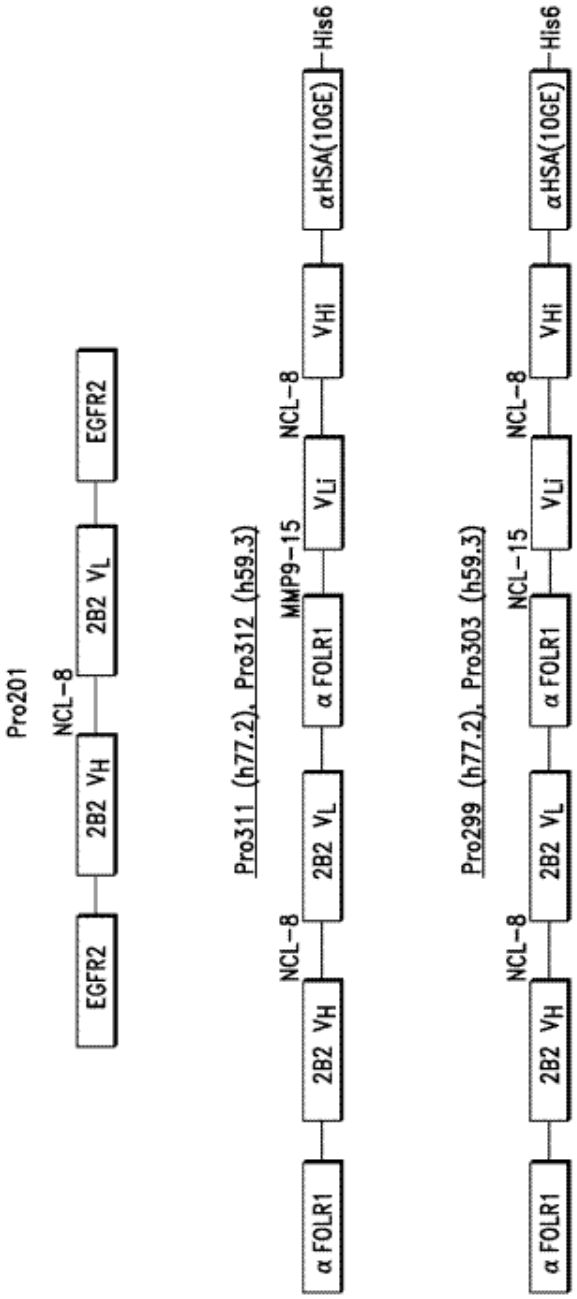

Pro201
EGFR2
2B2 VH
NCL-8
2B2 VL
EGFR2
Pro311 (h77.2), Pro312 (h59.3)
α FOLR1
2B2 VL
NCL-8
2B2 VH
α FOLR1
MMP9-15
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6
Pro299 (h77.2), Pro303 (h59.3)
α FOLR1
2B2 VL
NCL-8
2B2 VH
α FOLR1
NCL-15
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6

Figura 43

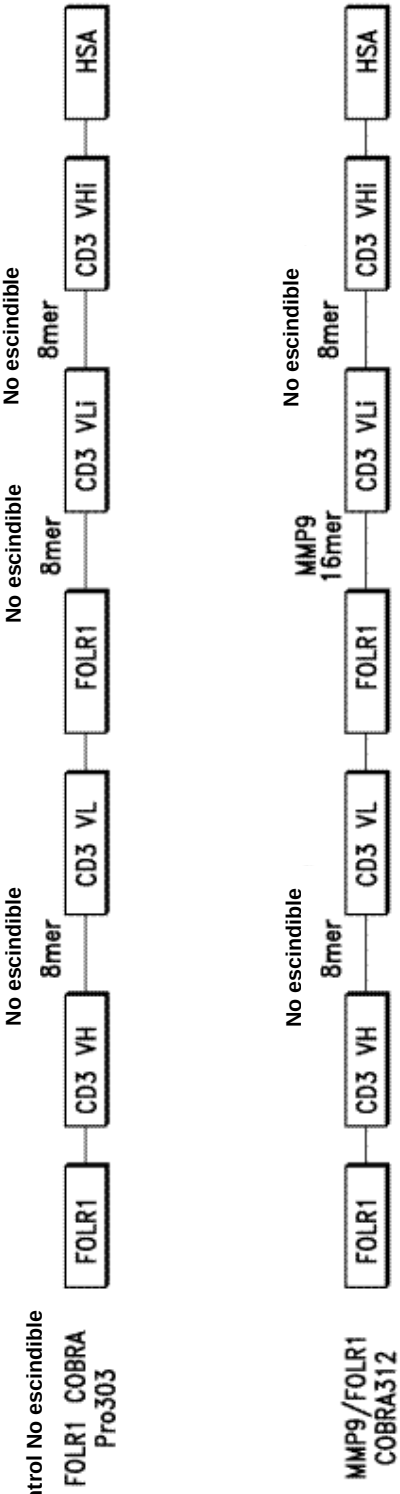

Control No escindible
FOLR1 COBRA Pro303
FOLR1
CD3 VH
No escindible
8mer
CD3 VL
FOLR1
No escindible
8mer
CD3 VLi
No escindible
8mer
CD3 VHi
HSA
MMP9/FOLR1 COBRA312
FOLR1
CD3 VH
No escindible
8mer
CD3 VL
FOLR1
MMP9 16mer
CD3 VLi
No escindible
8mer
CD3 VHi
HSA

Figura 44

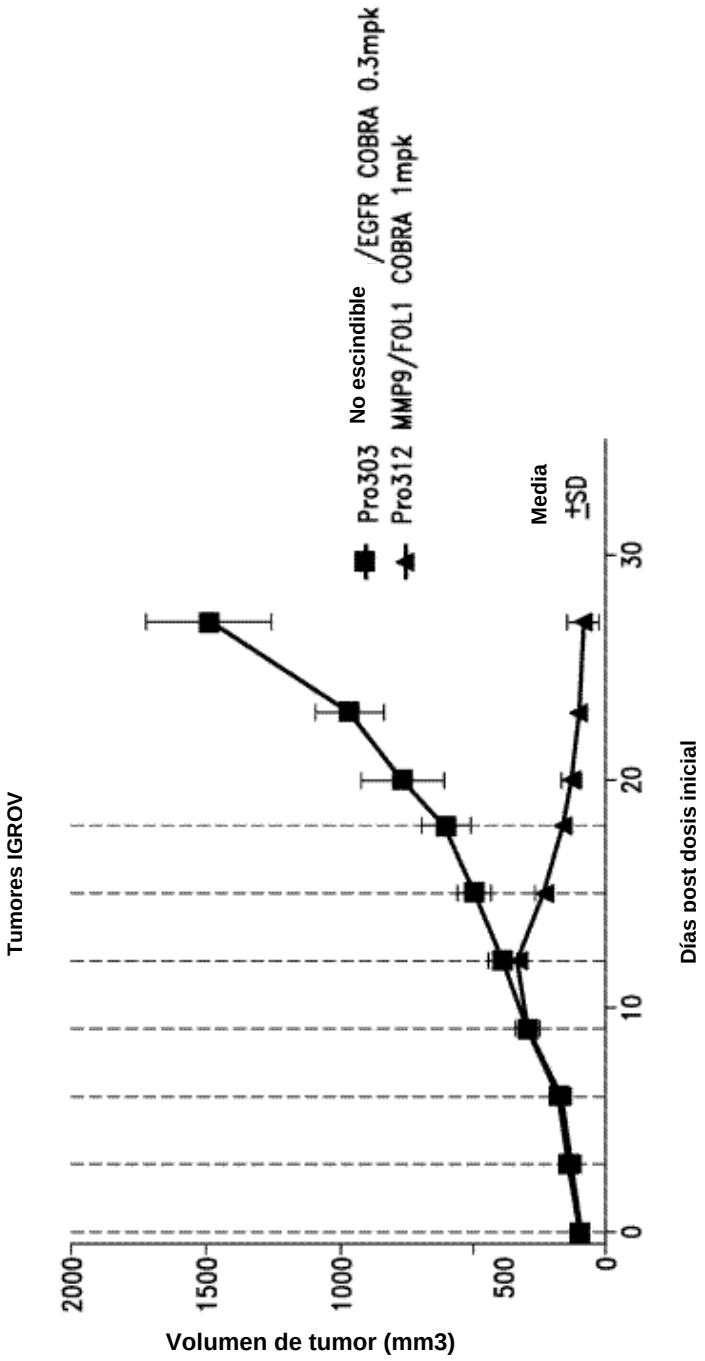

Tumores IGROV
Pro303 No escindible /EGFR COBRA 0.3mpk
Pro312 MMP9/FOL1 COBRA 1mpk
Media
±SD
Volumen de tumor (mm3)
Días post dosis inicial
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30

Figura 45

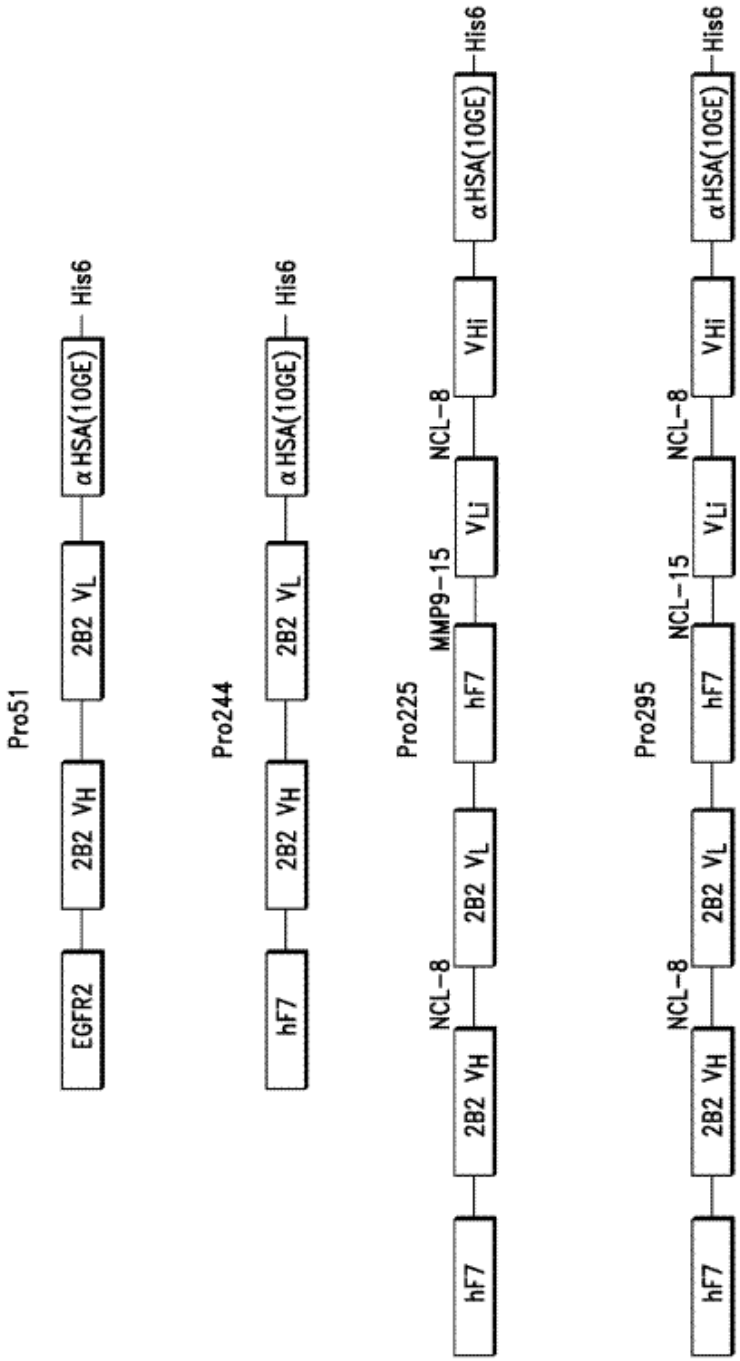
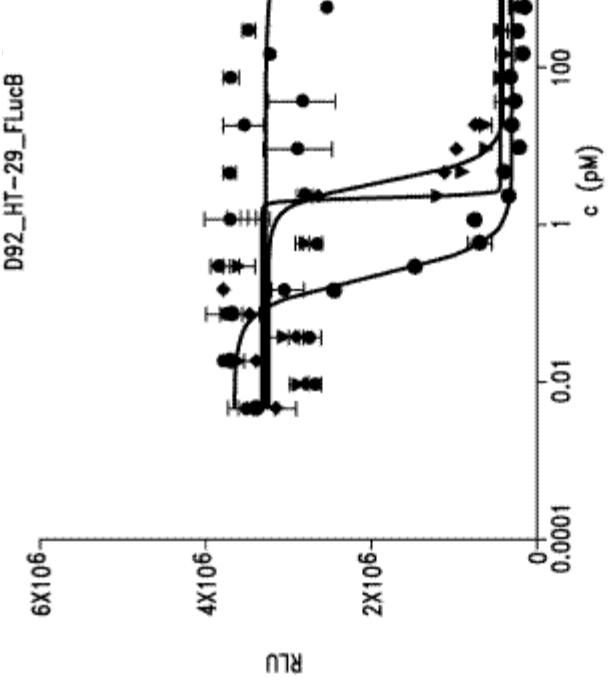

Pro51
EGFR2
2B2 VH
2B2 VL
αHSA(10GE)
His6
Pro244
hF7
2B2 VH
2B2 VL
αHSA(10GE)
His6
Pro225
hF7
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
MMP9-15
hF7
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6
Pro295
hF7
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
NCL-15
hF7
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6

Figura 46



		EC50	
225	escindido	~2.313	2000x
225		3.757	
295		8497	
201		0.2374	

Figura 47

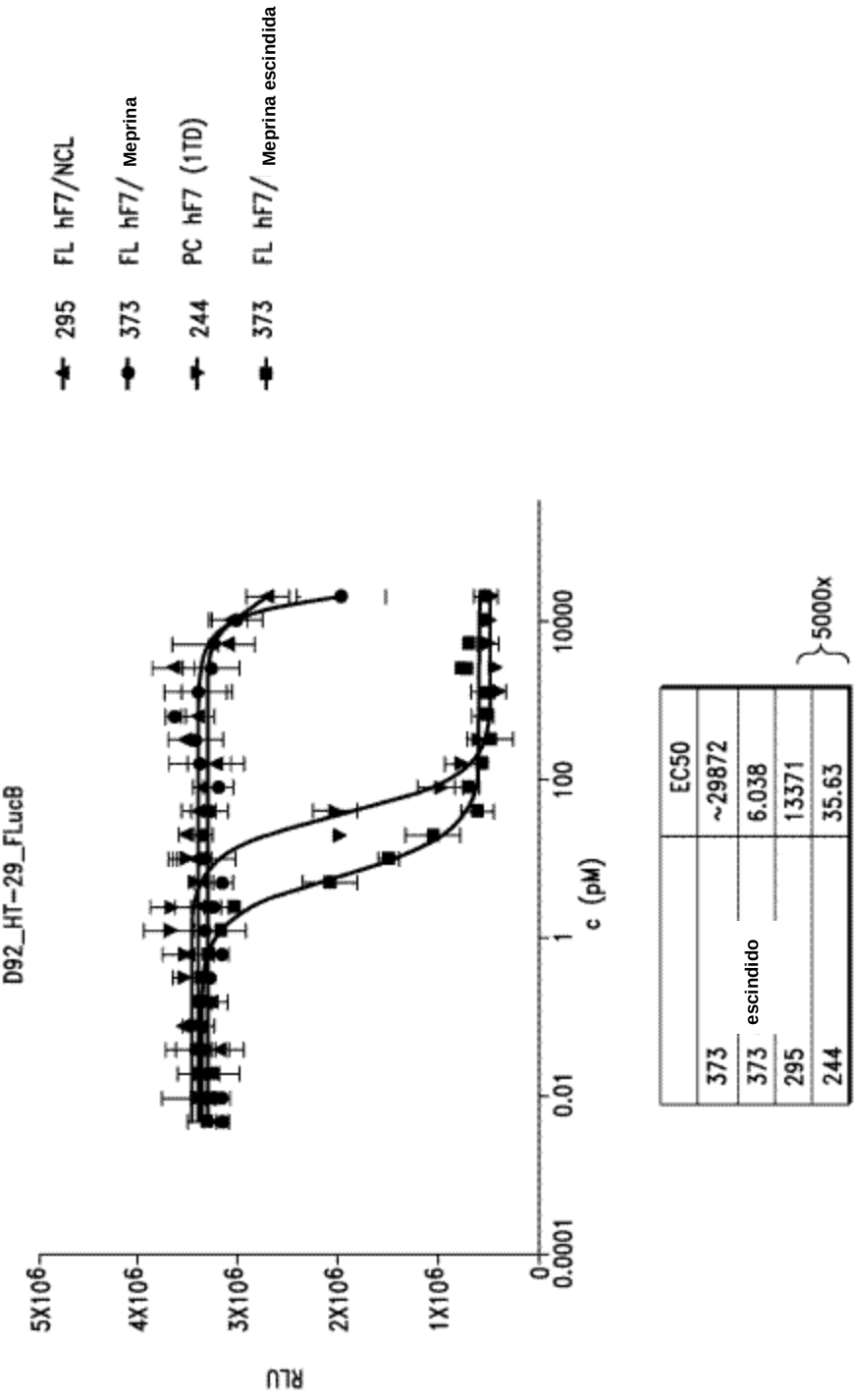

anti-B7H3 hF7 Longitud llena
D92_HT-29_FLucB
295 FL hF7/NCL
373 FL hF7/ Meprina
244 PC hF7 (1TD)
373 FL hF7/ Meprina escindida
RLU
5X10^6
4X10^6
3X10^6
2X10^6
1X10^6
0
0.0001
0.01
1
100
10000
c (pM)
EC50
373 ~29872
373 escindido 6.038
295 13371
244 35.63
5000x

Figura 48

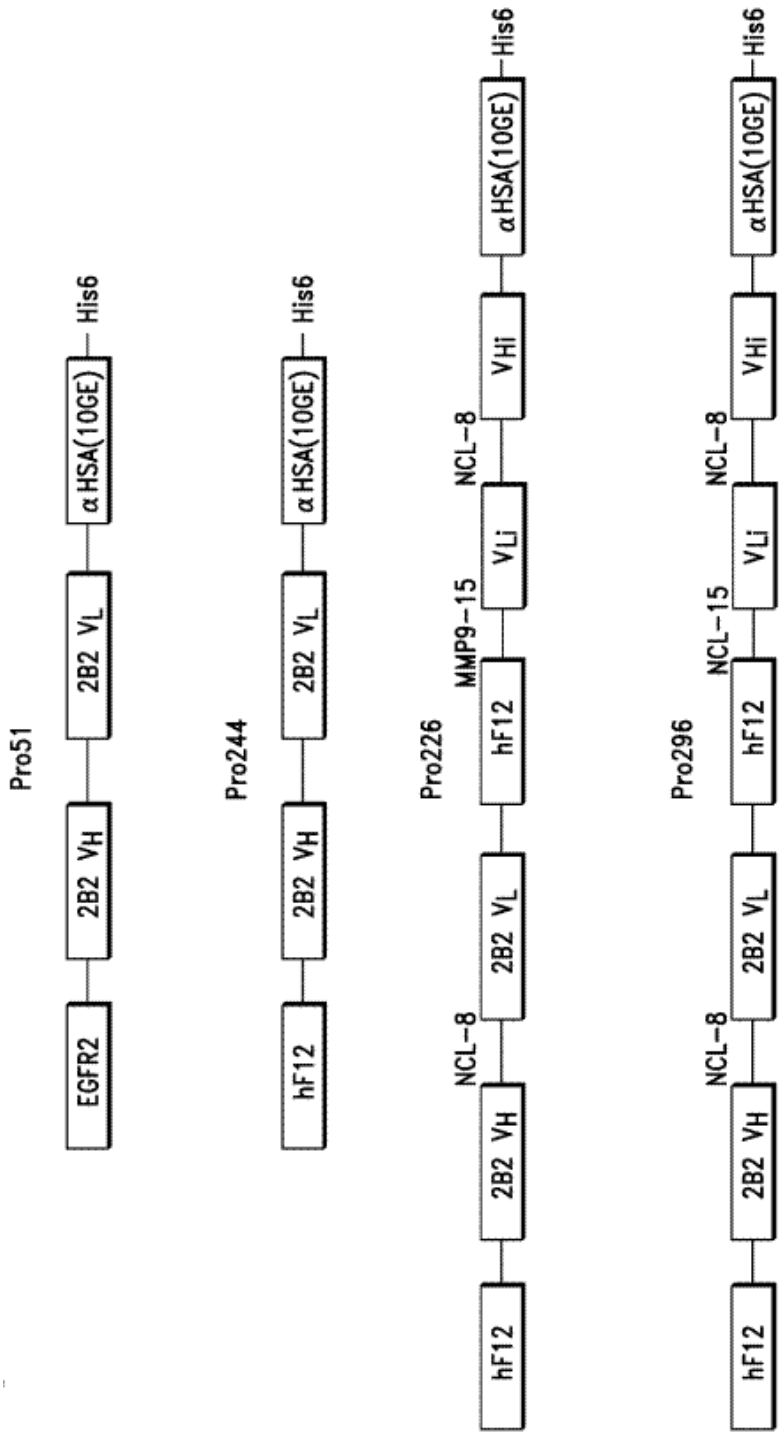
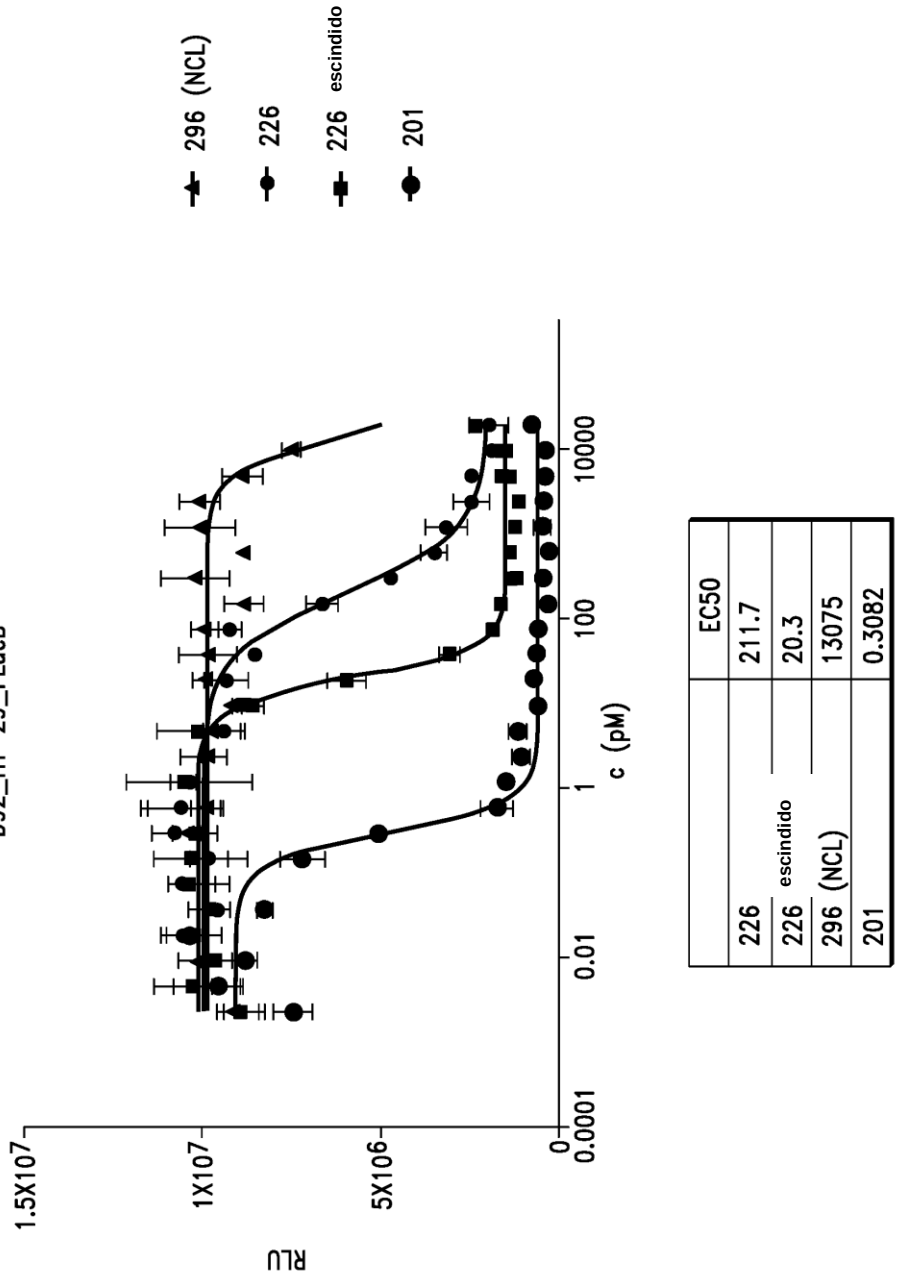

Pro51
EGFR2
2B2 VH
2B2 VL
αHSA(10GE)
His6
Pro244
hF12
2B2 VH
2B2 VL
αHSA(10GE)
His6
Pro226
hF12
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
MMP9-15
hF12
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6
Pro296
hF12
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
NCL-15
hF12
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6

Figura 49



	EC50
226	211.7
226 escindido	20.3
296 (NCL)	13075
201	0.3082

Figura 50

Clon	Afinidad de unión (nM)		Reactividad cruzada
	Humano	Cino	Cino/humano
VIB-13	2.3	11.6	5
hVIB-13	2.8	12.7	4.5
VIB-23	4.2	46.7	11.1
hVIB-23	4.1	51.8	12.6

Figura 51

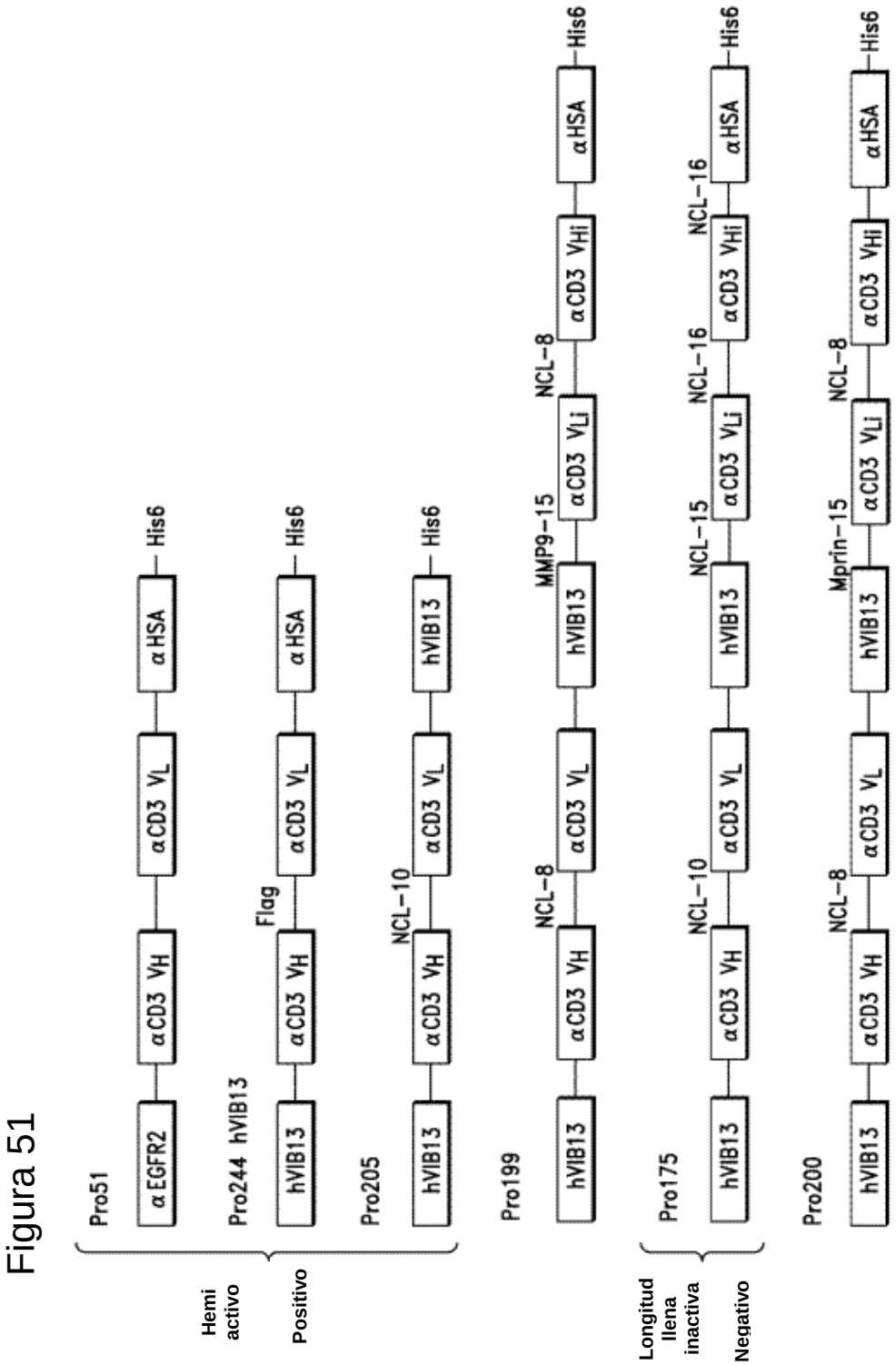
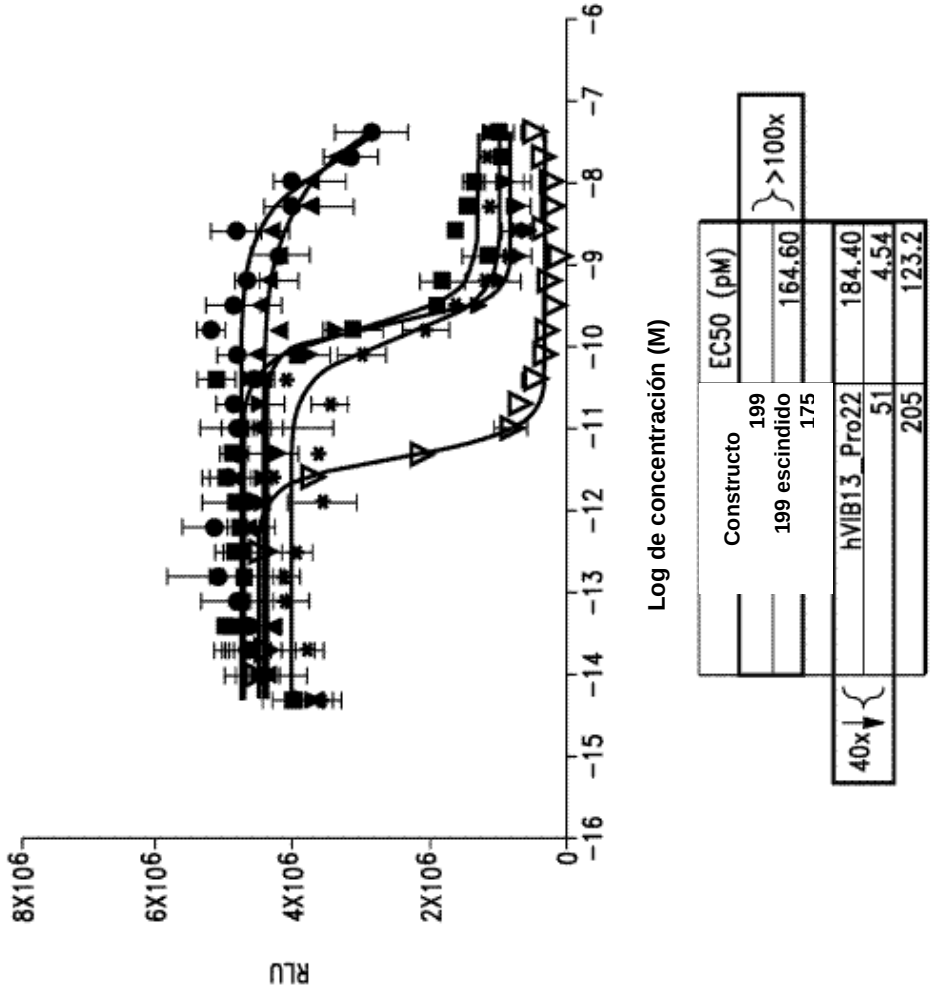
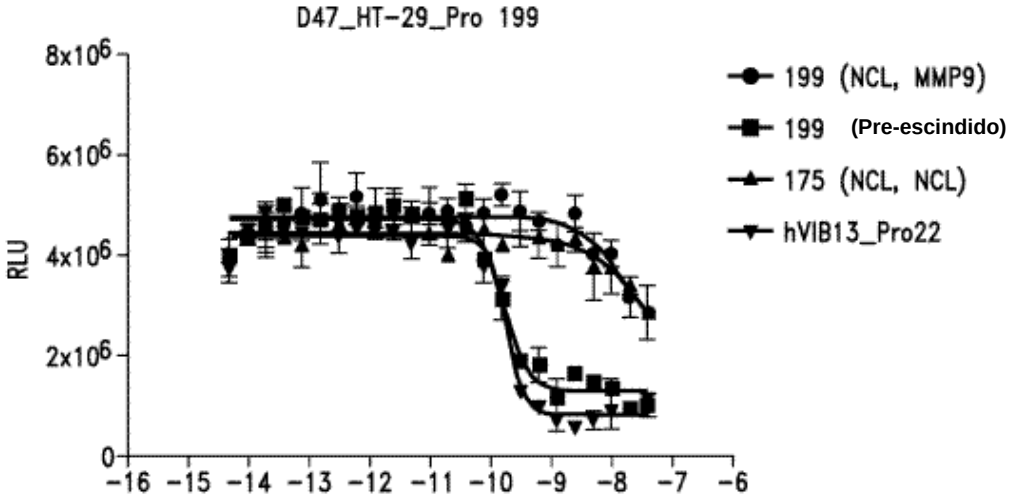

Pro51
αEGFR2
αCD3 VH
αCD3 VL
αHSA
His6
Hemi activo
Positivo
Pro244 hVIB13
hVIB13
αCD3 VH
Flag
αCD3 VL
αHSA
His6
Pro205
hVIB13
αCD3 VH
NCL-10
αCD3 VL
hVIB13
His6
Pro199
hVIB13
αCD3 VH
NCL-8
αCD3 VL
hVIB13
MMP9-15
αCD3 VLi
NCL-8
αCD3 VHi
αHSA
His6
Longitud llena inactiva
Negativo
Pro175
hVIB13
αCD3 VH
NCL-10
αCD3 VL
hVIB13
NCL-15
αCD3 VLi
NCL-16
αCD3 VHi
αHSA
His6
Pro200
hVIB13
αCD3 VH
NCL-8
αCD3 VL
hVIB13
Mprin-15
αCD3 VLi
NCL-8
αCD3 VHi
αHSA
His6

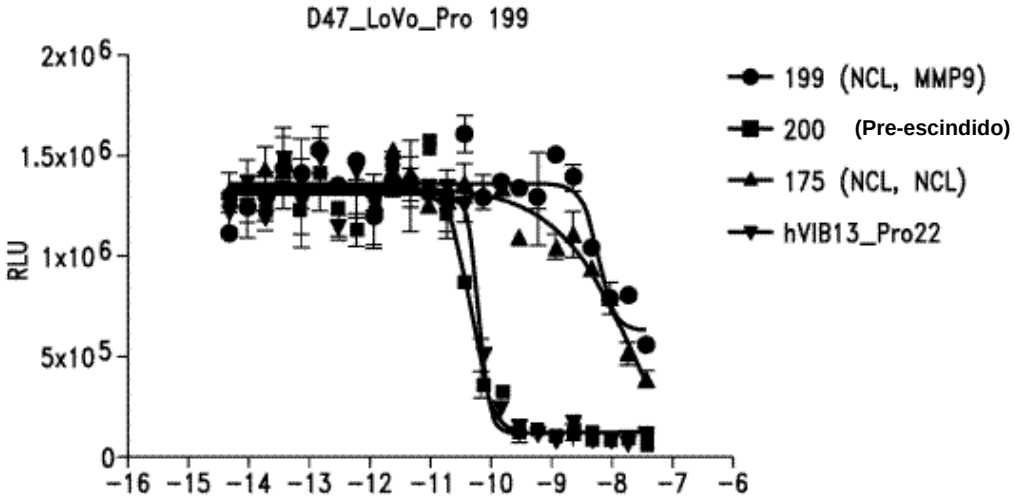
Figura 52


D47_HT-29_Pro199
199
175
199 (Pre-escindido)
hVIB13_Pro22
205
51
RLU
8X106
6X106
4X106
2X106
0
-16
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log de concentración (M)
Constructo
EC50 (pM)
199
199 escindido
175
hVIB13_Pro22
51
205
164.60
184.40
4.54
123.2
>100x
40x



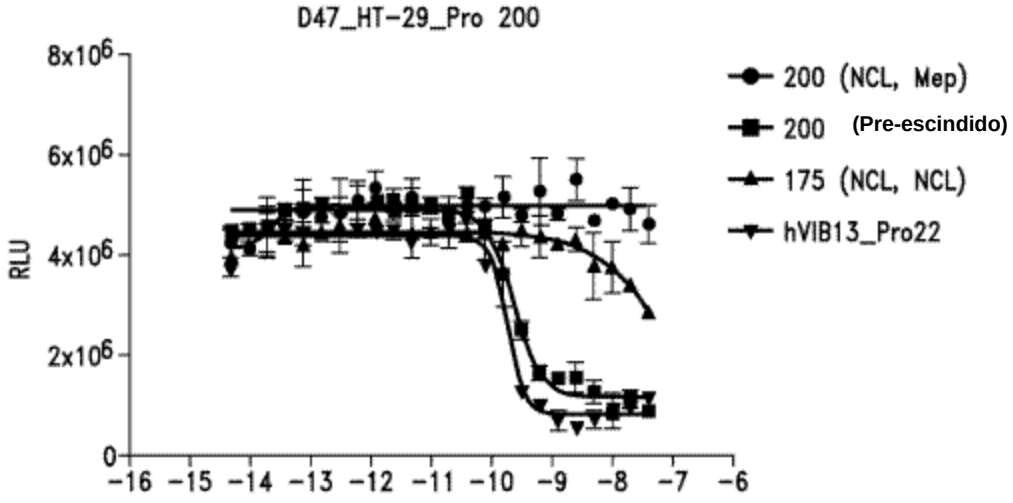
	EC50
199 (NCL, MMP9)	1.657e-008
199 (Pre-escindido)	1.646e-010
175 (NCL, NCL)	7.461e-008
hVIB13_Pro22	1.844e-010

Figura 53A



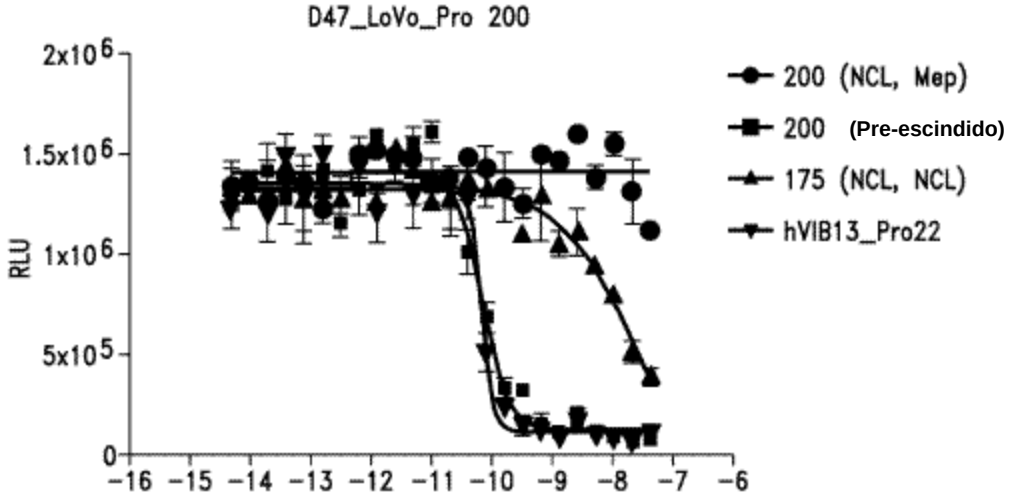
	EC50
199 (NCL, MMP9)	6.344e-009
199 (Pre-escindido)	4.912e-011
175 (NCL, NCL)	3.882e-008
hVIB13_Pro22	6.75e-011

Figura 53B



	EC50
200 (NCL, Mep)	2.256e-014
200 (Pre-escindido)	2.343e-010
175 (NCL, NCL)	7.461e-008
hVIB13_Pro22	1.844e-010

Figura 54A



	EC50
200 (NCL, Mep)	~4.648e-013
200 (Pre-escindido)	6.76e-011
175 (NCL, NCL)	3.882e-008
hVIB13_Pro22	6.75e-011

Figura 54B

Figura 55

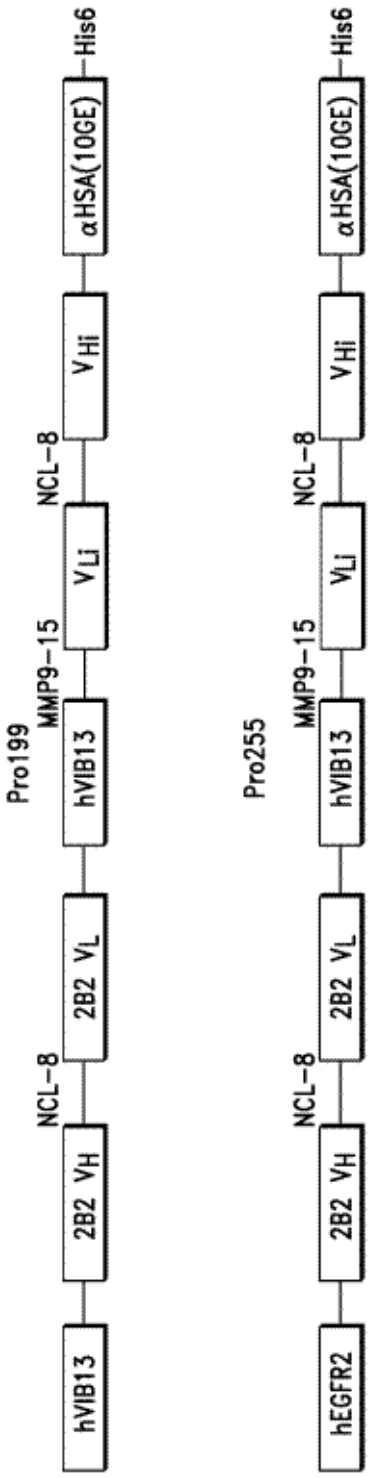
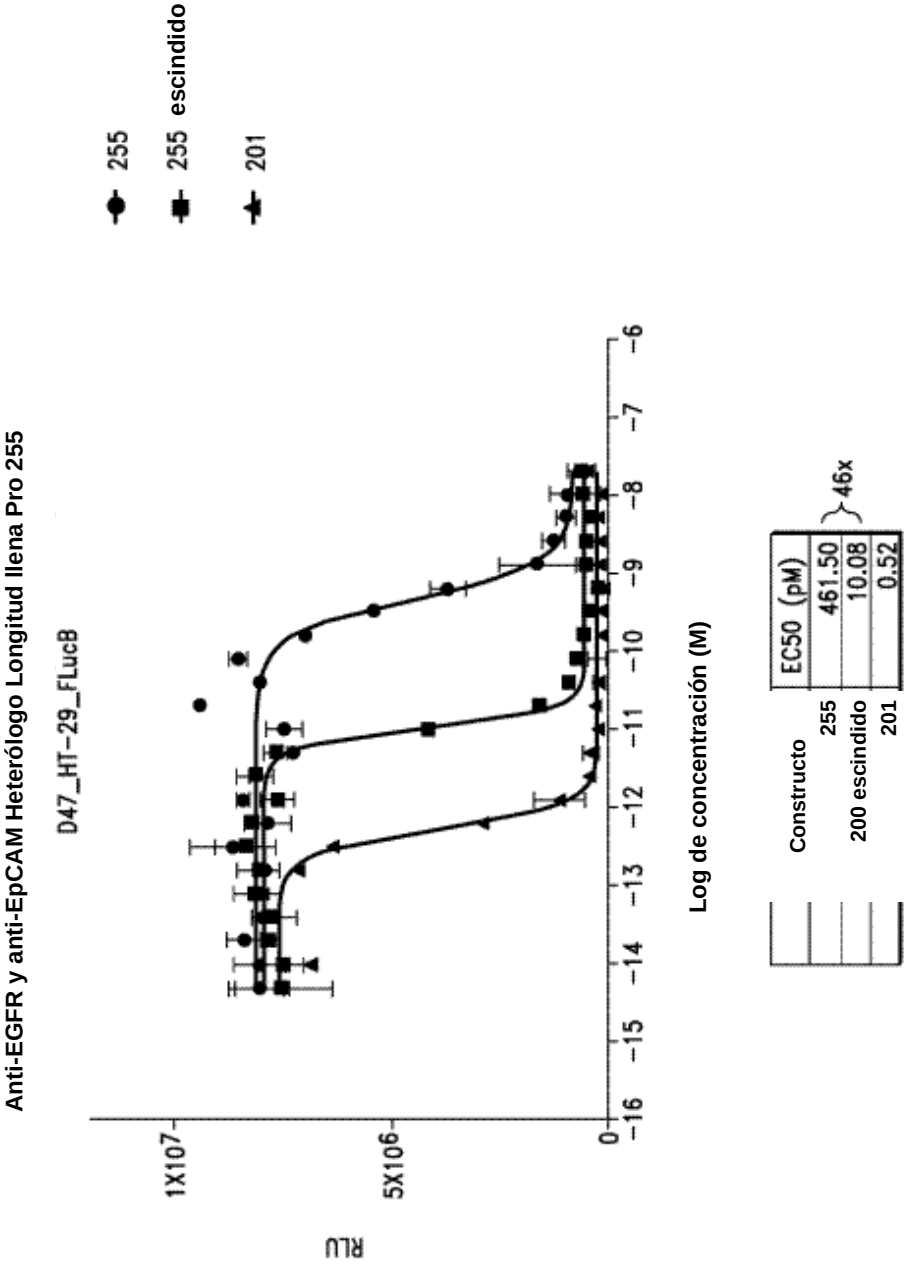

Pro199
hVIB13
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
MMP9-15
hVIB13
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6
Pro255
hEGFR2
NCL-8
2B2 VH
2B2 VL
MMP9-15
hVIB13
VLi
NCL-8
VHi
αHSA(10GE)
His6

Figura 56


Anti-EGFR y anti-EpCAM Heterólogo Longitud llena Pro 255
D47_HT-29_FLucB
255
255 escindido
201
RLU
1X10^7
5X10^6
0
-16
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
Log de concentración (M)
Constructo
EC50 (pM)
255
461.50
200 escindido
10.08
201
0.52
46x

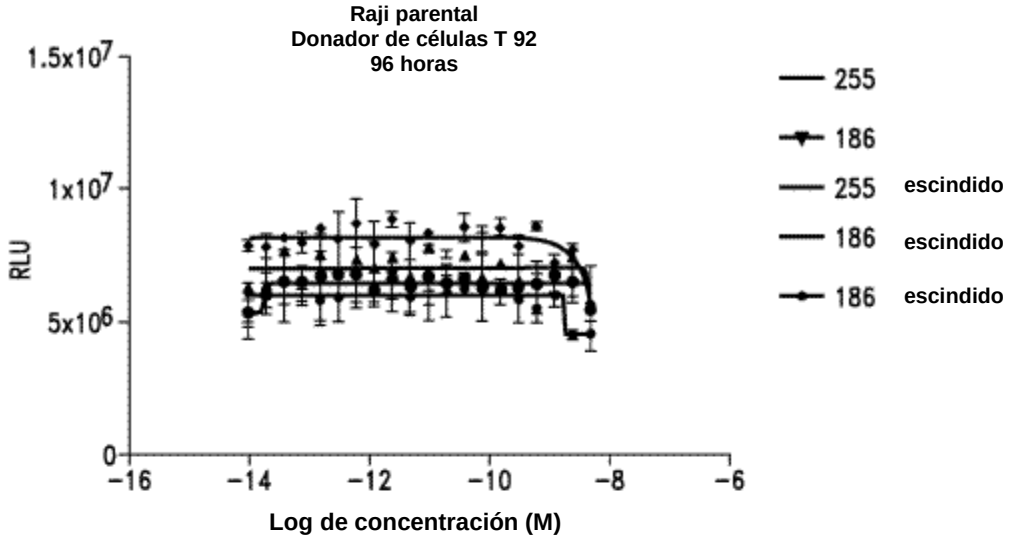


Figura 57A

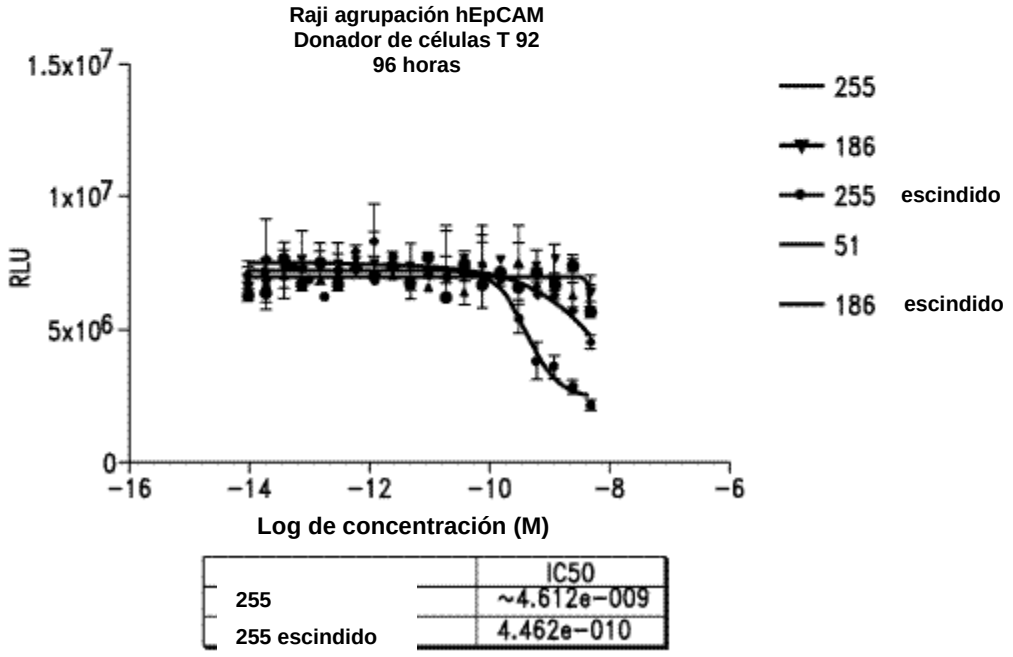
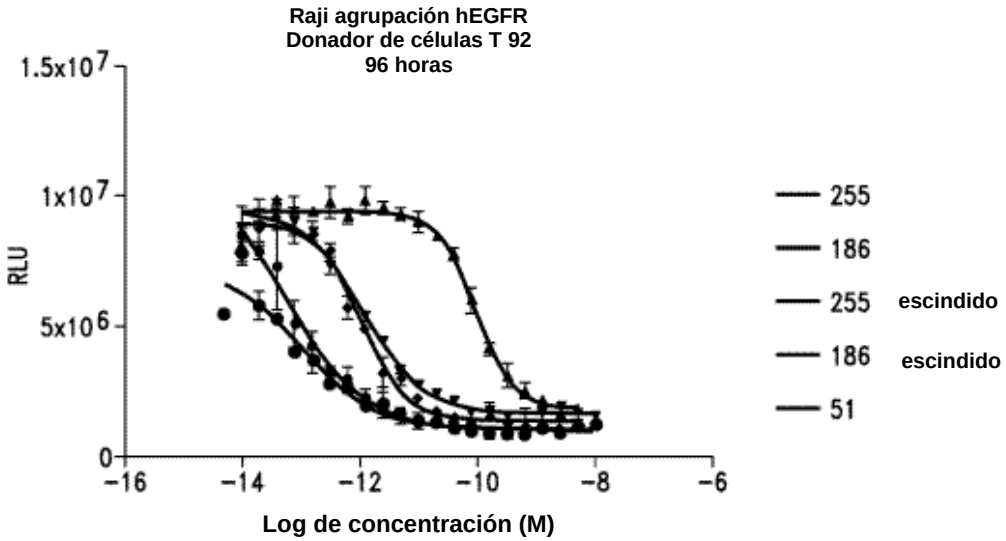
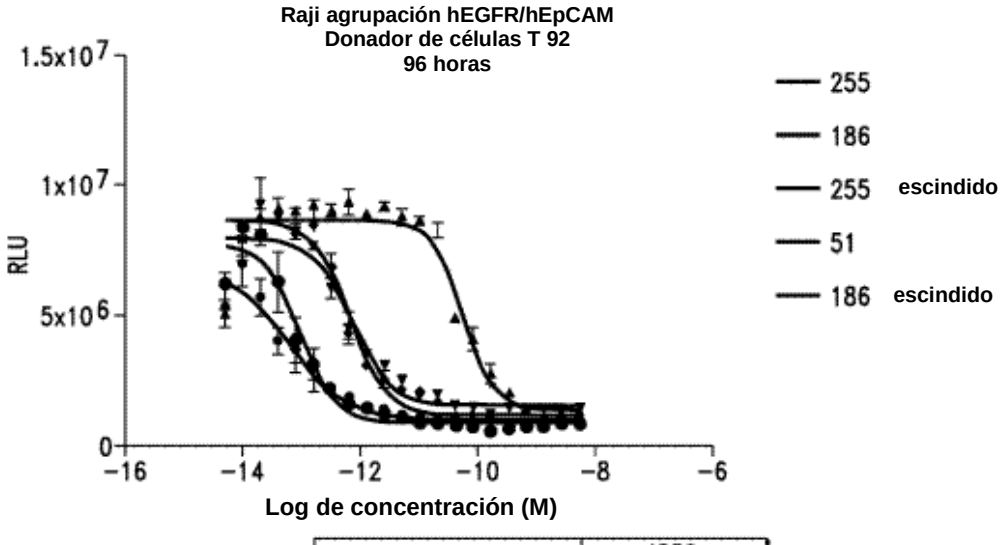


Figura 57B



	IC50
255	9.205e−011
186	1.132e−012
255 escindido	1.082e−012
186 escindido	1.013e−013
51	5.329e−014

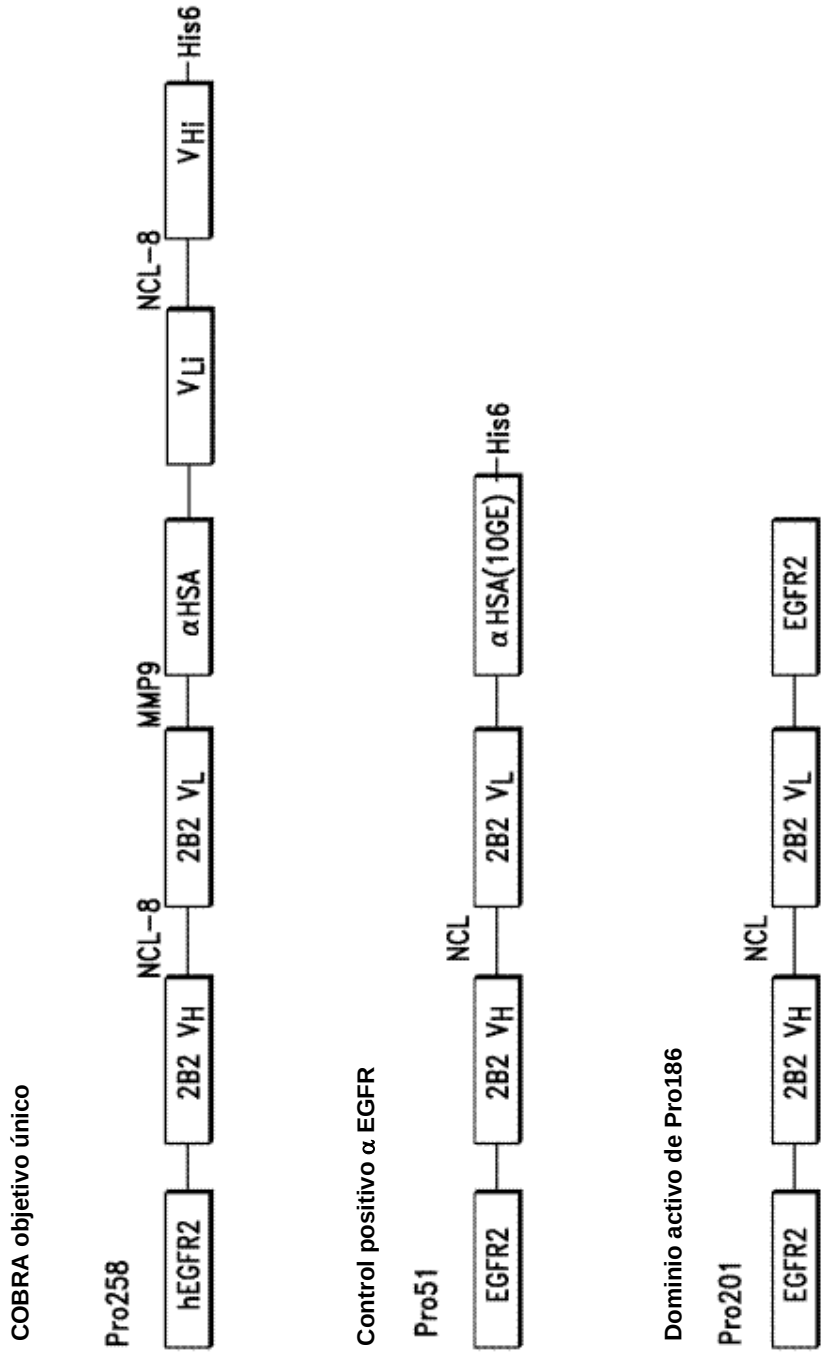
Figura 57C

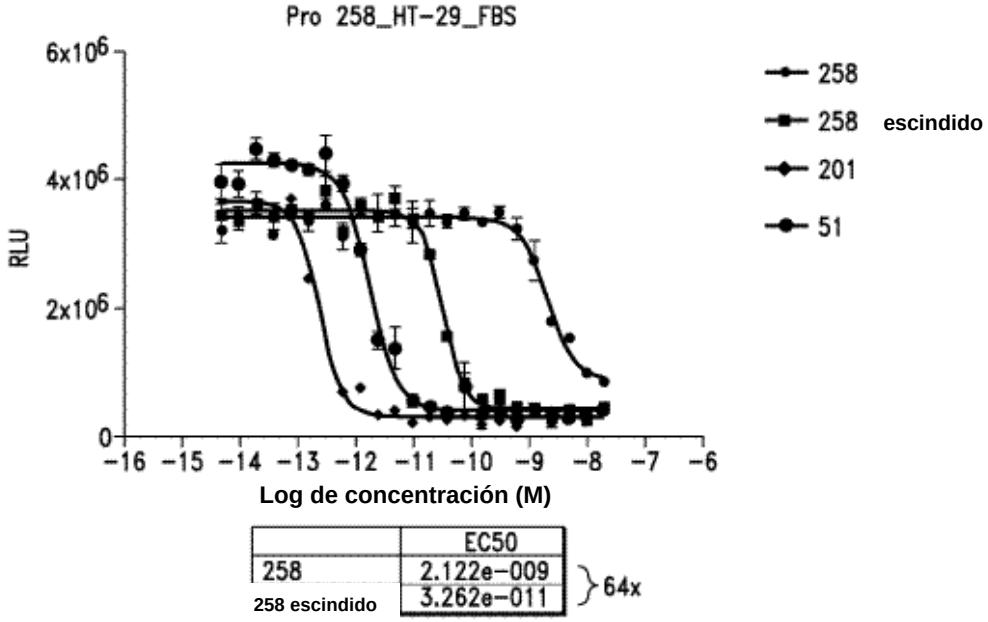


	IC50
255	5.29e−011
186	7.07e−013
255 escindido	6.288e−013
51	9.237e−014
186 escindido	5.862e−014

Figura 57D

Figura 58

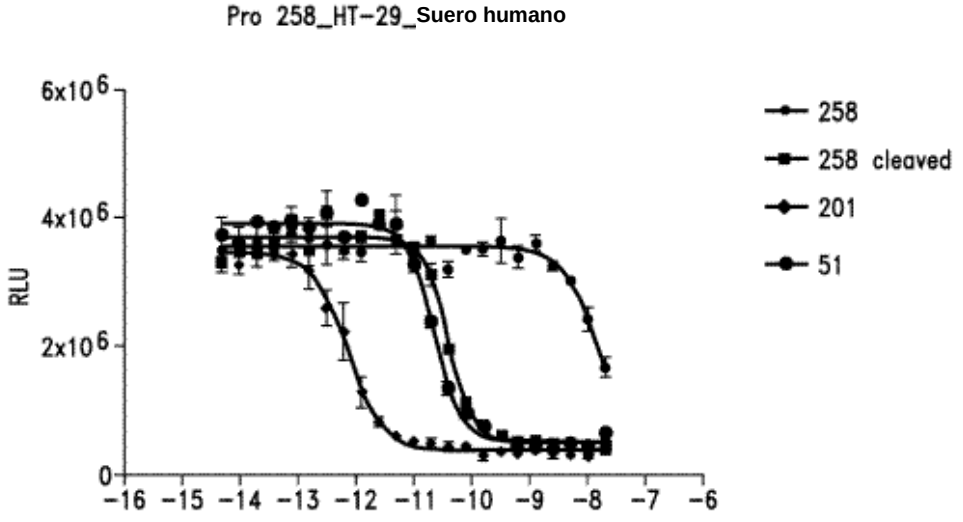

• COBRA objetivo único
Pro258
hEGFR2
2B2 VH
NCL-8
2B2 VL
MMP9
αHSA
VLi
NCL-8
VHi
His6
• Control positivo α EGFR
Pro51
EGFR2
2B2 VH
NCL
2B2 VL
α HSA(10GE)
His6
• Dominio activo de Pro186
Pro201
EGFR2
2B2 VH
NCL
2B2 VL
EGFR2



	EC50
258	2.122e−009
258 escindido	3.262e−011

64x

Figura 59A



	EC50
258	1.51e−008
258 cleaved	3.921e−011

387x

Figura 59B

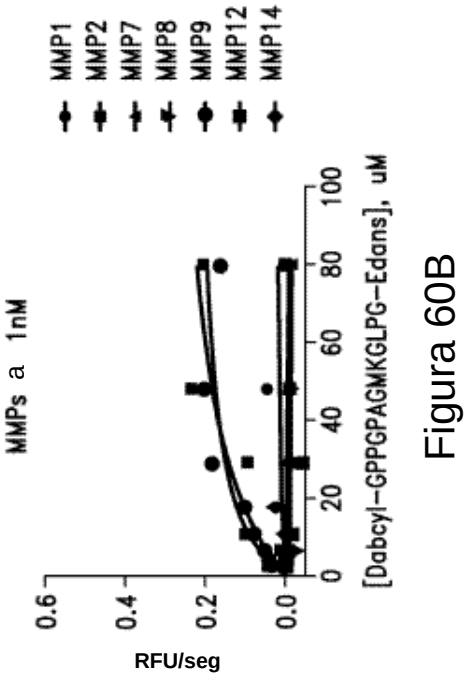


Figura 60B

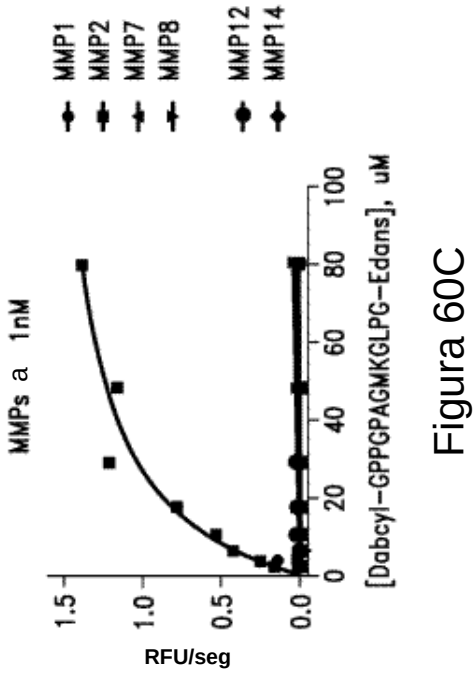


Figura 60C

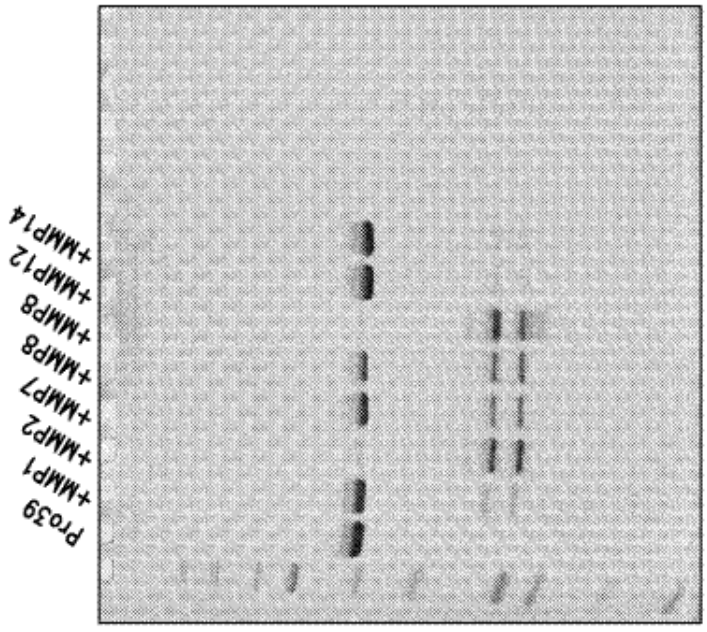


Figura 60A

Figura 61A

Formato 2

Pro186 – EGFR2/MMP9 (aEGFR),

Pro225 – hF7/MMP9 (aB7H3)

Pro226 – hF12/MMP9 (aB7H3)

Pro233 – hEGFR2/MMP9 (aEGFR)

Pro311 – h77.2/MMP9 (aFOLR1)

Pro312 – h59.3/MMP9 (aFOLR1)

Pro313 – h22.4/MMP9 (aFOLR1)

Pro495 – hF7 MMP9 Vli2 + Vhi2 (aB7H3)

Formato 2 - heterólogo

Pro246 – hEGFR1/hEGFR2 MMP9 (aEGFR)

Pro254 – hEGFR2/hEGFR1 MMP9 (aEGFR)

Pro255 – hEGFR2/h13 MMP9 (aEGFR/aEpCAM)

Pro256 – h13/hEGFR2 MMP9 (aEpCAM/aEGFR)

Pro420 – h77.2/hEGFR2 MMP9 (aFOLR1/aEGFR)

Pro421 – hEGFR2/h77.2 MMP9 (aEGFR/aFOLR1)

Pro432 - h13/hEGFR1 MMP9 (aEpCAM/aEGFR)

Pro479 – hF7/hF12 MMP9 (aB7H3)

Pro480 – hF12/hF7 MMP9 (aB7H3)

Hemis de direccionamiento doble (Formato 3)

Pro448 – h77.2/hEGFR2 MMP9 VH (aFOLR1/aEGFR)

Pro449 – hEGFR2/h77.2 MMP9 VH (aEGFR/aFOLR1)

Pro450 – h77.2/hEGFR2 MMP9 VL (aFOLR1/aEGFR)

Pro451 – hEGFR2/h77.2 MMP9 VL (aEGFR/aFOLR1)

Figura 61B

Formato 1

Pro140 – EGFR2 MMP9 (aEGFR)

Pro140b – EGFR2 Meprin (aEGFR)

Formato 2 - Variantes del enlazador escindible

Pro187 – EGFR2/Meprin (aEGFR)

Pro221 – EGFR2/KLK7-6 (aEGFR)

Pro222 – EGFR2/KLK7-13 (aEGFR)

Pro223 – EGFR2/KLK7-11 (aEGFR)

Pro224 – EGFR2/KLK7-10 (aEGFR)

Pro393 – EGFR2/S9 (aEGFR)

Pro394 – EGFR2/ST14MV (aEGFR)

Pro395 – EGFR2/CathS (aEGFR)

Pro396 – EGFR2/MMP9v (aEGFR)

Pro429 – EGFR2/Meprin/GranzymeB (aEGFR)

Pro430 – EGFR2/MMP9-2 (aEGFR)

Pro431 – EGFR2/ST14MS (aEGFR)

Formato 4

Pro258 – hEGFR2 MMP9 (aEGFR)

Pro356 – hEGFR1 MMP9 (aEGFR)

Pro359 – hF7 MMP9 (aB7H3)

Pro388 – h77.2 MMP9 (aFOLR1)

Pro364 – h59.3 MMP9 (aFOLR1)

Figura 62A

Pro140 (Formato 1)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDST**
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQG
TQVTVSS/GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAIN**WVRQAPGK
GLEWVA**RIRSKYNNYATYYADQVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HAN**
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/*GPAGMKGL*/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGA**
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG**GTKFLVP**GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYC**TLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GR**
TSRSYGMGWFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYADSVKG**RFTISRDNAKNTVDLQMNSL
KPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTQVTVSS/*SGGPGPAGMKGLPGS*/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**DYKDDDDK**GTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYDYKDDD**
DKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGT
LVTVSS/GGGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPG
KGLEWVS**SISGSGRDTLYAESVKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLS**
VSSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:143)

Pro140b Formato 1

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDST**
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQG
TQVTVSS/GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAIN**WVRQAPGK
GLEWVA**RIRSKYNNYATYYADQVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HAN**
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/*KKLADEPE*/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGAV**
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG**GTKFLVP**GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YC**TLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRT**
SRSYGMGWFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYADSVKG**RFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTQVTVSS/*GGGSKKLADEPEGGGS*/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**DYKDDDDK**GTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYDYKDDDD**
KADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGTL
VTVSS/GGGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPGK
GLEWVS**SISGSGRDTLYAESVKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLSV**
SSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:144)

Figura 62B

Pro186 Formato 2

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDST**
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQG
TQVTVSS/GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAIN**WVRQAPGK
GLEWVA**RIRSKYNNYATYYADQVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HAN**
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/GGGSGGGS/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGA**
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG**GTKFLVP**GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYC**TLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GR**
TSRSYGMGWFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYADSVKG**RFTISRDNAKNTVDLQMNSL
KPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTQVTVSS/*SGGPGPAGMKGLPGS*/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**DYKDDDDK**GTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYDYKDDD**
DKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGT
LVTVSS/GGGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPG
KGLEWVS**SISGSGRDTLYAESVKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLS**
VSSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:145)

Pro187 Formato 2

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GRTSRSYGMG**WFRQAPGKEREFVS**GISWRGDST**
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQG
TQVTVSS/GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAIN**WVRQAPGK
GLEWVA**RIRSKYNNYATYYADQVKD**RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HAN**
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/GGGSGGGS/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTC**ASSTGA**
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIG**GTKFLVP**GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYC**TLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS**GR**
TSRSYGMGWFRQAPGKEREFVS**GISWRGDSTGYADSVKG**RFTISRDNAKNTVDLQMNSL
KPEDTAIYYCAA**AAGSAWYGTLYEYDY**WGQGTQVTVSS/*GGGSKKLADEPEGGGS*/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTC**GSSTGAVTSGNYPN**WVQQKPGQAPRGLIG**DYKDDDDK**GTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC**VLWYSNRWV**FGGGTKLTVL/GGGSGGGS/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS**GFTFNKYAMN**WVRQAPGKGLEWVA**RIRSKYDYKDDD**
DKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR**HGNFGNSYISYWAY**WGQGT
LVTVSS/GGGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS**GFTFSKFGMS**WVRQAPG
KGLEWVS**SISGSGRDTLYAESVKG**RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI**GGSLS**
VSSQGTLVTVSS (SEQ ID NO:146)

Figura 62C

Pro225 (enlazador FL aB7H3 hF7 MMP9) Formato 2

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRTFHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGST
VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRT
FHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGSTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:147)

Pro226 (enlazador FL aB7H3 hF12 MMP9) Formato 2

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASPRTFSTYSMAWFRQAPGKERSFVAAINWSGGNTS
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGVLAHHNYEYDYWGQGTLVT
VSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEW
VARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG
NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTL
WYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASPRTFSTY
SMAWFRQAPGKERSFVAAINWSGGNTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCAAGGVLAHHNYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLG
GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGL
VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGG
GSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS
GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV
SS/HHHHHH (SEQ ID NO:148)

Figura 62D

Pro233 (Pro186 humanizado) Formato 2

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRT
SRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR
AEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:149)

Pro311 (enlazador FL aFOLR1 h77.2 MMP9) Formato 2

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/**GGGSGG
GS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN
YATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ
GTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP
GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG
GTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPG
NEREFVAIINSIGITNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYW
GQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN
YPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV
LWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY
AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQ
PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD
NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:150)

Figura 62E

Pro312 (enlazador FL aFOLR1 h59.3 MMP9)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAPGNTFSISAMGWYRQAPGKQREWVAVTHSDYSTN
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKHYGIDYWGQGTLVTVSS/**GGGS**
GGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY
NNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW
GQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF
GGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAPGNTFSISAMGWYRQA
PGKQREWVAVTHSDYSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKHYGI
DYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT
SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTF
NKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGL
VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS
RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID
NO:151)

Pro313 (enlazador FL aFOLR1 h22.4 MMP9) formato 2

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGTTFSRDVMGWYRQAPGKQRELVAIISRGGSTNY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNANTATWGRVFWGQGTLVTVSS/**G**
GGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIR
SKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYW
AYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW
VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR
WVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGTTFSRDVMGWY
RQAPGKQRELVAIISRGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAN
TATWGRVFWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG
SSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ
PEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS
CAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKN
TAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EV
QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA
ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH
(SEQ ID NO:152)

Figura 62F

Pro246 (FL haEGFR1/haEGFR2 heterólogo COBRA con enlazador MMP9)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQ
GTLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG
KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA
NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG
AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGR
TSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL
RAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDD
KADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG
LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:153)

Pro256 (FL haEpCAM VIB13/haEGFR1 heterólogo COBRA enlazador MMP9)

QVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTGSIFSINLMGWYRQAPGKQRELVARITSGDSTV
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCNLLLRSSPGATTPYWGQGTLVTV
SS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV
ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI
SYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY
PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWY
SNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGM
GWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY
YCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLG
GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGL
VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDR
FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGG
GSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS
GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV
SS/HHHHHH (SEQ ID NO:154)

Figura 62G

Pro420 (FL aFOLR1 h77.2/haEGFR1 heterólogo COBRA enlazador MMP9)

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/**GGGSGG**
GS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN
YATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ
GTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP
GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG
GTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPG
KEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGS
AWYGTLYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT
CGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSG
VQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLK
LSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDS
KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/
EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL
YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHH
H (SEQ ID NO:155)

Pro421 (FL haEGFR1/aFOLR1 h77.2 heterólogo COBRA enlazador MMP9)

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT
VSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGTVT
LTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTL
SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGS
LKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDD
SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**
/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL
YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHH
H (SEQ ID NO:156)

Figura 62H

Pro393 (enlazador Pro186 S9)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***GARLQSAAPAGLKGAG***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:157)

Pro394 (enlazador Pro186 ST14(MV)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***GGGSFTRQARVVGGGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:158)

Figura 62I

Pro395 (enlazador Pro186 CatS)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***GGGSARLQSAAPGGGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:159)

Pro396 (enlazador Pro186 MMP9v)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***GSGGPGPAGMHGLPGGS***/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDD
KADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG
LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:160)

Figura 62J

Pro429 (enlazador Pro186 Meprina/granzimaB)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGGVYADSLEDGGGS***/QTVVTQ
EPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARF
SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKA
DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV
SS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE
WVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ
GTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:161)

Pro430 (enlazador Pro186 MMP9-2)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGPGPAGLKGAPGS***/QTVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFS
GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVE
SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKA
DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTV
SS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE
WVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ
GTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:162)

Figura 62K

Pro431 (enlazador Pro186 ST14(MS)

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***GGGSLSGRSDNHGGGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:163)

Pro258 (Pro186 con un dominio aEGFR sencillo y un dominio aHSA central)

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLS
CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL
QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQP
GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTIS
RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/HHHHHH
(SEQ ID NO:164)

Figura 62L

Pro221

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGGQNPYSAGRGGGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:165)

Pro222

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGGQNPYSAGGGSGG***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:166)

Figura 62M

Pro223

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGGRNVYSAGGGSGG***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:167)

Pro224

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY
CTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKP
EDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGGQNTWSAGKGGGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPAR
FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQL
VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDK
ADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVT
VSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL
EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:168)

Figura 62N

Pro254

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRT
FSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVV
TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPA
RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDD
KADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG
LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS
QGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:169)

Pro255

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTG
SIFSINLMGWYRQAPGKQRELVARITSGDSTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRP
EDTAVYYCNLLLRSSPGATTPYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSL
TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSL
LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGG
GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVK
DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**G**
GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS
SISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV
TVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:170)

Figura 62O

Pro262

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGT
QVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG
LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF
GNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGGSGGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLT
CASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ
PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVKLEESGGGSVQTGGSLRLT
CAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVD
LQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPG***
S/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDD
KGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGG**
GS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYD
YKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW
GQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR
QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG
GSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:171)

Pro356

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQ
GTLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPG
KGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHA
NFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTG
AVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGNSLRL
SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLY
LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQP
GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTIS
RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/HHHHHH
(SEQ ID NO:172)

Figura 62P

Pro359

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRTFHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGST
VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLS
CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL
QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQP
GGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTIS
RDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/HHHHHH
(SEQ ID NO:173)

Pro364

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAPGNTFSISAMGWYRQAPGKQREWVAVTHSDYSTN
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKHYGIDYWGQGTLVTVSS/**GGGS
GGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKY
NNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYW
GQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF
GGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGM
SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY
YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAV
TSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAE
YYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF
TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM
NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:174)

Figura 62Q

Pro388

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/**GGGSGG**
GS/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNN
YATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQ
GTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKP
GQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGG
GTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW
VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT
IGGSLSVSSQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG
NYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYC
VLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK
YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:175)

Figura 62R

Pro432

QVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGTGSIFSINLMGWYRQAPGKQRELVARITSGDSTV
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCNLLLRSSPGATTPYWGQGTLVTV
SS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWV
ARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYI
SYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNY
PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWY
SNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYAM
GWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY
YCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSL
TVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSL
LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESGG
GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVK
DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**G**
GGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS
SISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV
TVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:176)

Pro448

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/**GGGGSG**
GGS/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRG
DSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYW
GQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQ
APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCV
RHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPGGT
VTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAAL
TLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQP
GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN
AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:177)

Figura 62S

Pro449

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTP
GNEREFVAIINSIGITNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIY
WGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVR
QAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC
VRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPSLTVSPG
GTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLV
QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR
DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID
NO:178)

Pro450

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGNEREFVAIINSIGITNYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTLVTVSS/**GGGGSG
GGS**/QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRG
DSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYW
GQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQ
QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWV
FGGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA
MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE
DTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQP
GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN
AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:179)

Figura 62T

Pro451

QVKLVESGGGVVRPGGSLTLSCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDST
GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTP
GNEREFVAIINSIGITNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNRNFDRIY
WGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNW
VQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNR
WVFGGGTKLTVL/***SGGPGPAGMKGLPGS***/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK
YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLV
QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR
DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS/HHHHHH (SEQ ID
NO:180)

Pro479

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRTFHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGST
VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASPRT
FSTYSMAWFRQAPGKERSFVAAINWSGGNTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCAAGGVLAHHNYEYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEP
SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKAD
SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS
S/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW
VSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT
LVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:181)

Figura 62U

Pro480

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASPRTFSTYSMAWFRQAPGKERSFVAAINWSGGNTS
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGVLAHHNYEYDYWGQGTLVT
VSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEW
VARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNS
YISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSG
NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTL
WYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRTFHTY
HMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGSTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVTQEPS
LTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGS
LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLVESG
GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/
GGGGSGGGS/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV
SSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTL
VTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:182)

Pro495

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRTFHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGST
VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQG
TLVTVSS/**GGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHAN
FGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS/**GGGSGGGS**/QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCTLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAPSRRT
FHTYHMGWFRQAPGKEREFVAVINWSGGSTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCAAGGATTQRATEASYDYWGQGTLVTVSS/***SGGPGPAGMKGLPGS***/QTVVT
QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKDDAPGTPARF
SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL/**GGGSGGGS**/EVQLV
ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKHAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATAYAD
SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS
S/**GGGGSGGGS**/EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW
VSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT
LVTVSS/HHHHHH (SEQ ID NO:183)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MAVERICK THERAPEUTICS, INC.

<120> PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS RESTRINGIDAS

<130> 118459-5005

<150> 62/555,943
<151> 2017-09-08

<150> 62/586,627
<151> 2017-11-15

<150> 62/587,318
<151> 2017-11-16

<160> 272

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de union del antígeno sintético - Focalización sdAbs - alfa-EGFR1

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-EGFR1

<400> 2

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-EGFR1

<400> 3

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

<210> 4
<211> 18

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 – Focalización sdAbs - alfa-EGFR1

<400> 4

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

Asp Tyr

<210> 5
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de unión de antígeno sintético -Focalización sdAbs - alfa-EGFR2

<400> 5

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-EGFR2

<400> 6

Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly
1 5 10

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-EGFR2

<400> 7

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

Gly

<210> 8
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-EGFR2

<400> 8

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR1

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

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

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR1

<400> 10

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR1

<400> 11

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

<210> 12
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR1

<400> 12

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

Asp Tyr

<210> 13
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR2

<400> 13

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR2

<400> 14

Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly
1 5 10

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

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR2

<400> 15

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

Gly

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - h-alfa-EGFR2

<400> 16

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 17
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-FOLR1
h77-2

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 18
<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h77-2

<400> 18

Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala
1 5 10

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h77-2

<400> 19

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

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h77-2

<400> 20

Asn Phe Asp Arg Ile Tyr
1 5

<210> 21
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-FOLR1
h59.3

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h59.3

<400> 22

Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser Ala Met Gly
1 5 10

<210> 23
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h59.3

<400> 23

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

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h59.3

<400> 24

Tyr Gly Ile Asp Tyr
1 5

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-FOLR1
h22-4

<400> 25

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h22-4

<400> 26

```
Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly
1               5                   10
```

<210> 27
<211> 16
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h22-4

<400> 27

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

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-FOLR1 h22-4

<400> 28

Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe
1 5

<210> 29
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-B7H3
hF7

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF7

<400> 30

Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met Gly
1 5 10

<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF7

<400> 31

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

1 5 10 15

Gly

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF7

<400> 32

Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 33
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-B7H3
hF12

<400> 33

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF12

<400> 34

Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Ala
1 5 10

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF12

<400> 35

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

Gly

<210> 36
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-B7H3 hF12

<400> 36

Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-EpCAM
h13

<400> 37

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h13

<400> 38

Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Leu Met Gly
1 5 10

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h13

<400> 39

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

<210> 40
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h13

<400> 40

Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético-Focalización sdAbs - alfa-EpCAM
h23

<400> 41

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR1 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h23

<400> 42

Gly Ser Phe Ser Ala Leu Trp Ala Met Arg
1 5 10

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR2 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h23

<400> 43

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

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético sdCDR3 -Focalización sdAbs - alfa-EpCAM h23

<400> 44

Ile Asp Gly His Leu Ala Tyr
1 5

<210> 45
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-HSA dominio de extensión de vida media

<400> 45

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SintéticosdCDR1 - alfa-HSA dominio de extensión de vida media

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SintéticosdCDR2 - alfa-HSA dominio de extensión de vida media

<400> 47

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SintéticosdCDR3 - alfa-HSA dominio de extensión de vida media

<400> 48

Gly Gly Ser Leu Ser Val
1 5

<210> 49
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv - Dominio alfa-CD3V(L)

<400> 49

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 50
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> SintéticoaVLCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(L)

<400> 50

Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético aVLsdCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(L)

<400> 51

Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético aVLsdCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(L)

<400> 52

Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 53
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv Dominio - alfa-CD3V(Li)

<400> 53

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg
    50                  55                  60

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
65                  70                  75                  80

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
                85                  90                  95

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 54
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li)

<400> 54

```
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1               5                  10
```

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLsdCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li)

<400> 55

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLsdCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li)

<400> 56

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 57
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv Dominio - alfa-CD3V(Li2)

<400> 57

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 58
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li2)

<400> 58

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
1 5 10

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li2)

<400> 59

Gly Thr Lys Asp Asp Ala Pro
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVLCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Li2)

<400> 60

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
1 5

<210> 61
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv Dominio - alfa-CD3V(H)

<400> 61

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético aVHCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(H)

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
1 5 10

<210> 63
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético aVHsdCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(H)

<400> 63

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

Val Lys Asp

<210> 64
<211> 14
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético aVHsdCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(H)

<400> 64

His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 65
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv Dominio - alfa-CD3V(Hi)

<400> 65

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
50 55 60

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
100 105 110

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVHsdCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi)

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 67
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVHsdCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi)

<400> 67

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Asp
20

<210> 68
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVHsdCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi)

<400> 68

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 69
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-CD3 scFv Dominio - alfa-CD3V(Hi2)

<400> 69

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys His
20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVHsdCDR1 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi2)

<400> 70

Gly Phe Thr Phe Asn Lys His Ala Met Asn
1 5 10

<210> 71
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético iVHsdCDR2 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi2)

<400> 71

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 72
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético iVHsdCDR3 - alfa CD3 scFV Dominio - alfa-CD3 V(Hi2)

<400> 72

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
1 5 10

<210> 73
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Sintético - alfa-CD3 scFV - Nomal, no-plegable

<400> 73

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Sintético - alfa-CD3 scFV - Restringido

<400> 74

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP 2/9

<400> 75

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu
1 5

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

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP 2/9

<400> 76

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP 2/9

<400> 77

Ser Gly Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Meprina A/B

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 79
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Meprina A/B

<400> 79

Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu
1 5

<210> 80
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Meprina A/B (Variante, alta eficiencia)

<400> 80

Gly Gly Gly Lys Phe Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly
1 5 10

<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Catepsina S,K,L

<400> 81

Ser Gly Gly Gly Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 82

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

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Catepsina S,K,L

<400> 82

Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro
1 5

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Meprina/Grancima B

<400> 83

Ser Gly Gly Gly Gly Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Meprina/Grancima B

<400> 84

Gly Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly
1 5 10

<210> 85
<211> 16

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Matriptasa/apu (MS)

<400> 85

Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Matriptasa/apu (MS)

<400> 86

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
1 5 10

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Matriptasa (MV)

<400> 87

Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 88
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Matriptasa (MV)

<400> 88

Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val
1 5

<210> 89
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Catepsina S/MMP9/Meprina A

<400> 89

Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro Ala Gly Leu Lys Gly Ala
1 5 10

<210> 90
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP9 (Variante, alta eficiencia)

<400> 90

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met His Gly Leu Pro Gly
1 5 10

<210> 91
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP9 (Variante, baja eficiencia)

<400> 91

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Glu Gly Leu Pro Gly
1 5 10

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Trombina 1

<400> 92

Gly Gly Gly Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

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

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Trombina 2

<400> 93

Ser Ser Gly Gly Gly Met Pro Arg Ser Phe Arg Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 94
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - Enteropeptidasa/Banderín

<400> 94

Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 95
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - KLK7-6

<400> 95

Ser Gly Gly Gly Gln Asn Pro Tyr Ser Ala Gly Arg Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - KLK7-13

<400> 96

Ser Gly Gly Gly Gln Asn Pro Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

<210> 97
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - KLK7-11

<400> 97

Ser Gly Gly Gly Arg Asn Val Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

<210> 98

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

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - KLK7-10

<400> 98

Ser Gly Gly Gly Gln Asn Thr Trp Ser Ala Gly Lys Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 99
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - apu

<400> 99

Gly Gly Gly Ser His Thr Gly Arg Ser Ala Tyr Phe Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP7

<400> 100

Lys Arg Ala Leu Gly Leu Pro Gly
1 5

<210> 101
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP7

<220>
<221> características_diversas
<222> (1)..(8)
<223> X puede ser Asp o Glu

<220>
<221> características_diversas
<222> (17)..(24)
<223> X puede ser Asp o Arg

<400> 101

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Ala Leu Trp Arg Ser
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP9

<400> 102

Pro Arg Ser Thr Leu Ile Ser Thr
1 5

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP9

<400> 103

Leu Glu Ala Thr Ala
1 5

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP11

<400> 104

Gly Gly Ala Ala Asn Leu Val Arg Gly Gly
1 5 10

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP14

<400> 105

Ser Gly Arg Ile Gly Phe Leu Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<400> 106

Pro Leu Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 107

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

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<220>
<221> características_diversas
<222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produce de forma natural

<400> 107

Pro Leu Gly Leu Ala Xaa
1 5

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<220>
<221> características_diversas
<222> (5)..(5)
<223> X puede ser Met o Glu

<400> 108

Pro Leu Gly Cys Xaa Ala Gly
1 5

<210> 109
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<400> 109

Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala
1 5

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<400> 110

Arg Leu Gln Leu Lys Leu
1 5

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP

<400> 111

Arg Leu Gln Leu Lys Ala Cys
1 5

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - MMP2, MMP9, MMP14

<220>
<221> características_diversas

<222> (1)..(3)
<223> X puede ser Cys o Ile o Thr

<220>
<221> características_diversas
<222> (5)..(5)
<223> X puede ser His o On o Phe

<400> 112

Glu Pro Xaa Gly Xaa Tyr Leu
1 5

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Activador del Plasminaógeno tipo uroquinasa(apu)

<400> 113

Ser Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 114
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Activador del Plasminaógeno tipo uroquinasa (apu)

<400> 114

Asp Ala Phe Lys
1

<210> 115
<211> 5
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Activador del Plasminaógeno tipo uroquinasa (apu)

<400> 115

Gly Gly Gly Arg Arg
1 5

<210> 116
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética – Enzima Lisosomal

<400> 116

Gly Phe Leu Gly
1

<210> 117
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Enzima Lisosomal

<400> 117

Ala Leu Ala Leu
1

<210> 118
<211> 2
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Enzima Lisosomal

<400> 118

Phe Lys
1

<210> 119
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética – Catepsina B

<400> 119

Asn Leu Leu
1

<210> 120
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética – Catepsina D

<220>
<221> características_diversas
<222> (4)..(4)
<223> X puede ser Glu o Thr

<400> 120

Pro Ile Cys Xaa Phe Phe
1 5

<210> 121
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética – Catepsina K

<400> 121

Gly Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly
1 5

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Antígeno prostático específico

<400> 122

His Ser Ser Lys Leu Gln
1 5

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Antígeno prostático específico

<400> 123

His Ser Ser Lys Leu Gln Leu
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Antígeno prostático específico

<400> 124

His Ser Ser Lys Leu Gln Glu Asp Ala
1 5

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Proteasa del virus del herpes simple

<400> 125

Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Proteasa Hiv

<400> 126

Gly Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gly
1 5 10

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Proteasa Cmv

<400> 127

Gly Val Val Gln Ala Ser Cys Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Trombina

<220>
<221> características_diversas
<222> (2)..(2)
<223> X puede ser Pro o Ile o Pro

<400> 128

Phe Xaa Arg Ser
1

<210> 129
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Trombina

<400> 129

Asp Pro Arg Ser Phe Leu
1 5

<210> 130
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Trombina

<400> 130

Pro Pro Arg Ser Phe Leu
1 5

<210> 131
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Caspasa-3

<400> 131

Asp Glu Val Asp
1

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Caspasa-3

<400> 132

Asp Glu Val Asp Pro
1 5

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Caspasa-3

<400> 133

Lys Gly Ser Gly Asp Val Glu Gly
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Enzima de conversión de interleucina 1-beta

<400> 134

Gly Trp Glu His Asp Gly
1 5

<210> 135
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Enteropeptidasa

<400> 135

Glu Asp Asp Asp Asp Lys Ala
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Fap

<400> 136

Lys Gln Glu Gln Asn Pro Gly Ser Thr
1 5

<210> 137
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Calicreína 2

<400> 137

Gly Lys Ala Phe Arg Arg
1 5

<210> 138
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Plasmina

<400> 138

Asp Ala Phe Lys
1

<210> 139
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Plasmina

<400> 139

Asp Val Leu Lys
1

<210> 140
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Plasmina

<400> 140

Asp Ala Phe Lys
1

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sitio de escisión de peptidasa sintética - Cresta

<400> 141

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5

<210> 142
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Dominio de Unión de Antígeno Sintético- alfa-HSA extensión de dominio de media vida

<400> 142

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser His His His His His His
115 120

<210> 143
<211> 889
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro140 Formato1

<400> 143

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
```

450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
660 665 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
675 680 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
690 695 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705 710 715 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
725 730 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
740 745 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 144
<211> 890
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro140b Formato 1

<400> 144

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460
```

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys
500 505 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

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

645 650 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
660 665 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
675 680 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
690 695 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 145
<211> 889
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro186 Formato2

<400> 145

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
660 665 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
675 680 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
690 695 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705 710 715 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
725 730 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
740 745 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 146
<211> 890
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro187 Formato 2

<400> 146

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
```

275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys
500 505 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
645 650 655

```
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845
```

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 147
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro225 (FL aB7H3 hF7 MMP9 enlazador) Formato 2

<400> 147

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

```
Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
```

275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

```
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
            500                 505                 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545                 550                 555                 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
            580                 585                 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
        595                 600                 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625                 630                 635                 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
                645                 650                 655
```

```
Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
            660                 665                 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
        675                 680                 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
    690                 695                 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705                 710                 715                 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                725                 730                 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            740                 745                 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    770                 775                 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785                 790                 795                 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
                805                 810                 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
            820                 825                 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        835                 840                 845
```

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 148
<211> 891
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro226 (FL aB7H3 hF12 MMP9 enlazador) Formato 2

<400> 148

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

```
Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
```

275 280 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
290 295 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305 310 315 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
325 330 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
355 360 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400

Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Ala Trp
405 410 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Ser Phe Val Ala Ala Ile Asn
420 425 430

Trp Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Gly
465 470 475 480

Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
485 490 495

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
500 505 510

Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
515 520 525

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
530 535 540

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
565 570 575

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
580 585 590

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
595 600 605

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
610 615 620

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
625 630 635 640

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
645 650 655

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
660 665 670

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
675 680 685

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
690 695 700

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
705 710 715 720

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
725 730 735

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
740 745 750

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
770 775 780

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
785 790 795 800

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
805 810 815

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
820 825 830

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
835 840 845

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
850 855 860

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
865 870 875 880

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 149
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro233 (Pro186 humanizado) Formato 2

<400> 149

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala

275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

```
Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
            660                 665                 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
        675                 680                 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
    690                 695                 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705                 710                 715                 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                725                 730                 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            740                 745                 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    770                 775                 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785                 790                 795                 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
                805                 810                 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
            820                 825                 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        835                 840                 845
```

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 150
<211> 875
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro311 (FL aFOLR1 h77.2 MMP9 enlazador) Formato 2

<400> 150

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

```
Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
```

275 280 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
290 295 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305 310 315 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
325 330 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
340 345 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
370 375 380

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
385 390 395 400

Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu
405 410 415

Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala
420 425 430

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
435 440 445

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
450 455 460

Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
465 470 475 480

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
485 490 495

Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
500 505 510

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
515 520 525

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
530 535 540

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
545 550 555 560

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
565 570 575

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
580 585 590

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
595 600 605

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
610 615 620

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
625 630 635 640

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
645 650 655

```
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
            660                 665                 670

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
        675                 680                 685

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
    690                 695                 700

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
705                 710                 715                 720

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
                725                 730                 735

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            740                 745                 750

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
        755                 760                 765

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
    770                 775                 780

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
785                 790                 795                 800

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
                805                 810                 815

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
            820                 825                 830

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
        835                 840                 845
```

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
850 855 860

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875

<210> 151
<211> 873
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro312 (FL aFOLR1 h59.3 MMP9 enlazador)

<400> 151

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
195 200 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
210 215 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
245 250 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
260 265 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
275 280 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

290 295 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
325 330 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
340 345 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
370 375 380

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe
385 390 395 400

Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg
405 410 415

Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp
420 425 430

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
435 440 445

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
450 455 460

Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
465 470 475 480

```
Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu
                485                 490                 495

Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
            500                 505                 510

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
        515                 520                 525

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    530                 535                 540

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr
545                 550                 555                 560

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
                565                 570                 575

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
            580                 585                 590

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
        595                 600                 605

Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
625                 630                 635                 640

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
                645                 650                 655

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe
        675                 680                 685

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
    690                 695                 700

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
705                 710                 715                 720

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
                725                 730                 735

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
            740                 745                 750

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
        755                 760                 765

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
    770                 775                 780

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
785                 790                 795                 800

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
                805                 810                 815

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
            820                 825                 830

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
        835                 840                 845

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
    850                 855                 860
```

Val Ser Ser His His His His His His
865 870

<210> 152
<211> 881
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro313 (FL aFOLR1 h22.4 MMP9 enlazador) Formato 2

<400> 152

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

```
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
```

305 310 315 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
325 330 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
340 345 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro
485 490 495

```
Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
            500                 505                 510

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
        515                 520                 525

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
    530                 535                 540

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
545                 550                 555                 560

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
                565                 570                 575

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
            580                 585                 590

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
        595                 600                 605

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
                645                 650                 655

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
            660                 665                 670

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
        675                 680                 685
```

```
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
    690                 695                 700

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
705                 710                 715                 720

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
                725                 730                 735

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
            740                 745                 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
        755                 760                 765

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
785                 790                 795                 800

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
                805                 810                 815

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
            820                 825                 830

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
        835                 840                 845

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
    850                 855                 860

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
865                 870                 875                 880
```

His

<210> 153
<211> 898
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro246 (FL haEGFR1/haEGFR2 heterólogo de COBRA con MMP9 enlazador)

<400> 153

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
180 185 190

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
210 215 220

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly
225 230 235 240

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
260 265 270

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
275 280 285

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
290 295 300

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly

305 310 315 320

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
325 330 335

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
340 345 350

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
355 360 365

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly
385 390 395 400

Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
405 410 415

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
420 425 430

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
435 440 445

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
450 455 460

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
465 470 475 480

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
485 490 495

```
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val
        515                 520                 525

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
    530                 535                 540

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
545                 550                 555                 560

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
                565                 570                 575

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            580                 585                 590

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
        595                 600                 605

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
    610                 615                 620

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                645                 650                 655

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
            660                 665                 670

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        675                 680                 685
```

```
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
    690                 695                 700

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
705                 710                 715                 720

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
                725                 730                 735

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
            740                 745                 750

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
785                 790                 795                 800

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
                805                 810                 815

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
            820                 825                 830

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
        835                 840                 845

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
    850                 855                 860

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
865                 870                 875                 880
```

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
885 890 895

His His

<210> 154
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro256 (FL haEpCAM VIB13/haEGFR1 heterólogo de COBRA MMP9 enlazador)

<400> 154

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
260 265 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
275 280 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys

290 295 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305 310 315 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
325 330 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
355 360 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu
370 375 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp
405 410 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser
420 425 430

Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala
465 470 475 480

Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
565 570 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
625 630 635 640

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
645 650 655

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
660 665 670

```
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
        675                 680                 685

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
    690                 695                 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
            820                 825                 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        835                 840                 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
    850                 855                 860
```

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 155
<211> 885
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro420 (FL aFOLR1 h77.2/haEGFR1 heterólogo de COBRA MMP9 enlazador)

<400> 155

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

```
Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
```

290 295 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305 310 315 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
325 330 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
340 345 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
370 375 380

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr
385 390 395 400

Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
405 410 415

Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr
420 425 430

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
435 440 445

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
450 455 460

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu
465 470 475 480

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
485 490 495

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
500 505 510

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
515 520 525

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
530 535 540

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
545 550 555 560

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
565 570 575

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
580 585 590

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
595 600 605

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
645 650 655

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
660 665 670

```
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
        675                 680                 685

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
    690                 695                 700

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
705                 710                 715                 720

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
                725                 730                 735

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            740                 745                 750

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        755                 760                 765

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
    770                 775                 780

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
785                 790                 795                 800

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
                805                 810                 815

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
            820                 825                 830

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
        835                 840                 845

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
    850                 855                 860
```

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
865 870 875 880

His His His His His
885

<210> 156
<211> 885
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro421 (FL haEGFR1/aFOLR1 h77.2 heterólogo de COBRA MMP9 enlazador)

<400> 156

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met
405 410 415

Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val Ala Ile
420 425 430

Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn
465 470 475 480

```
Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
            500                 505                 510

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
        515                 520                 525

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
    530                 535                 540

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
545                 550                 555                 560

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
                565                 570                 575

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
            580                 585                 590

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
        595                 600                 605

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
625                 630                 635                 640

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                645                 650                 655

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            660                 665                 670
```

```
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
        675                 680                 685

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
    690                 695                 700

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
705                 710                 715                 720

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
                725                 730                 735

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            740                 745                 750

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        755                 760                 765

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
    770                 775                 780

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
785                 790                 795                 800

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
                805                 810                 815

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
            820                 825                 830

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
        835                 840                 845

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
    850                 855                 860
```

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
865 870 875 880

His His His His His
885

<210> 157
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro393 (Pro186 S9 enlazador)

<400> 157

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
```

485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Arg Leu Gln Ser
500 505 510

Ala Ala Pro Ala Gly Leu Lys Gly Ala Gly Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
645 650 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
660 665 670

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 158
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro394 (Pro186 ST14(MV) enlazador)

<400> 158

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495
```

```
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr
            500                 505                 510

Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
```

675 680 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
690 695 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 159
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro395 (Pro186 CathS enlazador)

<400> 159

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg
500 505 510

Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
645 650 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
660 665 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
675 680 685

```
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
```

865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 160
<211> 897
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro396 (Pro186 MMP9v enlazador)

<400> 160

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

```
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
```

305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Pro Gly
500 505 510

Pro Ala Gly Met His Gly Leu Pro Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
515 520 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
530 535 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
545 550 555 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
565 570 575

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
580 585 590

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
595 600 605

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
610 615 620

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
645 650 655

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
660 665 670

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
675 680 685

```
Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
    690                 695                 700

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
705                 710                 715                 720

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
                725                 730                 735

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
            740                 745                 750

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
    770                 775                 780

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
785                 790                 795                 800

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
                805                 810                 815

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
            820                 825                 830

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        835                 840                 845

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
    850                 855                 860

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
865                 870                 875                 880
```

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
885 890 895

His

<210> 161
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro429 (Pro186 Meprina/Grancima B enlazador)

<400> 161

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
```

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Val Tyr
            500                 505                 510

Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 162
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro430 (Pro186 MMP9-2 enlazador)

<400> 162

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
```

485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Leu Lys Gly Ala Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
660 665 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
675 680 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
690 695 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705 710 715 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
725 730 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
740 745 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 163
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro431 (Pro186 ST14(MS) enlazador)

<400> 163

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495
```

```
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser
            500                 505                 510

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
```

675 680 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
690 695 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 164
<211> 763
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro258 (Pro186 con un único dominio aEGFR y un dominio aHSA central)

<400> 164

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
370 375 380

Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
435 440 445

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
465 470 475 480

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
515 520 525

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
530 535 540

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
545 550 555 560

Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala
565 570 575

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
580 585 590

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr
595 600 605

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
645 650 655

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
660 665 670

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr

675 680 685

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
690 695 700

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
705 710 715 720

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
725 730 735

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
740 745 750

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
755 760

<210> 165
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro221 - Enlazador Plegable Variante

<400> 165

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

```
Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430
```

```
Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gln Asn
            500                 505                 510

Pro Tyr Ser Ala Gly Arg Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620
```

```
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 166
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro222 - enlazador Plegable Variante

<400> 166

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

```
Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430
```

```
Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gln Asn
            500                 505                 510

Pro Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620
```

```
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 167
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro223 - enlazador Plegable Variante

<400> 167

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

```
Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430
```

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Asn
500 505 510

Val Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

```
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 168
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro224- enlazador Plegable Variante

<400> 168

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

```
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

```
Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430
```

```
Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gln Asn
            500                 505                 510

Thr Trp Ser Ala Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620
```

```
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 169
<211> 898
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro254- Heterólogo Formato 2

<400> 169

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Val Ala
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr
485 490 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
500 505 510

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val
515 520 525

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
530 535 540

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
545 550 555 560

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
565 570 575

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
580 585 590

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
595 600 605

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
610 615 620

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                645                 650                 655

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
            660                 665                 670

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        675                 680                 685

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
    690                 695                 700

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
705                 710                 715                 720

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
                725                 730                 735

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
            740                 745                 750

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
785                 790                 795                 800

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
                805                 810                 815
```

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
820 825 830

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
835 840 845

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
850 855 860

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
865 870 875 880

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
885 890 895

His His

<210> 170
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro255- Heterólogo Formato 2

<400> 170

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

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

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

```
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

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

420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
565 570 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

```
Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
625                 630                 635                 640

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
                645                 650                 655

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
            660                 665                 670

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
        675                 680                 685

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
    690                 695                 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800
```

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
805 810 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
820 825 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
835 840 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
850 855 860

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 171
<211> 902
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro262

<400> 171

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

```
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240
```

```
Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
        275                 280                 285

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
305                 310                 315                 320

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
                325                 330                 335

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
            340                 345                 350

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
        355                 360                 365

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser
385                 390                 395                 400

Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg
                405                 410                 415

Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            420                 425                 430
```

Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly
435 440 445

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
465 470 475 480

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr
485 490 495

Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
500 505 510

Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
515 520 525

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
530 535 540

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
545 550 555 560

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
565 570 575

Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg
580 585 590

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
595 600 605

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser

610 615 620

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
675 680 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
690 695 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705 710 715 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
725 730 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
740 745 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
755 760 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
770 775 780

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
785 790 795 800

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
805 810 815

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
820 825 830

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
835 840 845

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
850 855 860

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
865 870 875 880

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

His His His His His His
900

<210> 172
<211> 766
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro356 – Formato 4

<400> 172

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

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

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
180 185 190

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
210 215 220

```
Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly
225                 230                 235                 240

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
            260                 265                 270

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
        275                 280                 285

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
    290                 295                 300

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
305                 310                 315                 320

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
                325                 330                 335

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
            340                 345                 350

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
    370                 375                 380

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385                 390                 395                 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
                405                 410                 415
```

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
435 440 445

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
515 520 525

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
530 535 540

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
545 550 555 560

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
565 570 575

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
580 585 590

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
595 600 605

```
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
    610                 615                 620

Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
                645                 650                 655

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
            660                 665                 670

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
        675                 680                 685

Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
    690                 695                 700

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
705                 710                 715                 720

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
                725                 730                 735

Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
            740                 745                 750

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
        755                 760                 765
```

<210> 173
<211> 763
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro359 – Formato 4

<400> 173

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
            20                  25                  30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
```

```
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
```

355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
370 375 380

Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
435 440 445

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
465 470 475 480

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
515 520 525

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
530 535 540

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
545 550 555 560

Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala
565 570 575

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
580 585 590

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr
595 600 605

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
610 615 620

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
645 650 655

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
660 665 670

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
675 680 685

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
690 695 700

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
705 710 715 720

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
725 730 735

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
740 745 750

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
755 760

<210> 174
<211> 752
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro364 – Formato 4

<400> 174

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
165 170 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
195 200 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
210 215 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
245 250 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
260 265 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
275 280 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
290 295 300

```
Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
                325                 330                 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly
        355                 360                 365

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
385                 390                 395                 400

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
                405                 410                 415

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
            420                 425                 430

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        435                 440                 445

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    450                 455                 460

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
                485                 490                 495
```

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
500 505 510

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
515 520 525

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
530 535 540

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
545 550 555 560

Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
565 570 575

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
580 585 590

Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
595 600 605

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
610 615 620

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
625 630 635 640

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
645 650 655

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
660 665 670

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys

675 680 685

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
690 695 700

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
705 710 715 720

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
725 730 735

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
740 745 750

<210> 175
<211> 753
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro388 – Formato 4

<400> 175

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
```

260 265 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
275 280 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
290 295 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305 310 315 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
325 330 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
340 345 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro
355 360 365

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
420 425 430

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
435 440 445

```
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
    450                 455                 460

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            500                 505                 510

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
        515                 520                 525

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    530                 535                 540

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
545                 550                 555                 560

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
                565                 570                 575

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
            580                 585                 590

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
        595                 600                 605

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
    610                 615                 620

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
625                 630                 635                 640
```

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
645 650 655

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
660 665 670

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
675 680 685

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
690 695 700

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
725 730 735

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
740 745 750

His

<210> 176
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro432- Heterólogo – Formato 2

<400> 176

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

```
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
            20                  25                  30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205
```

```
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
        275                 280                 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    290                 295                 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                325                 330                 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        355                 360                 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    370                 375                 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385                 390                 395                 400
```

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp
405 410 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Val Ala Ile Asn
420 425 430

Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Tyr
465 470 475 480

Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr Asp Tyr
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly
500 505 510

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu

580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
645 650 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
660 665 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
675 680 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
690 695 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 177
<211> 636
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro448- Focalización Dual Hemis Formato 3

<400> 177

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp
165 170 175

Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

```
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly
    210                 215                 220

Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
        275                 280                 285

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
    290                 295                 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305                 310                 315                 320

Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
                325                 330                 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
            340                 345                 350

Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
        355                 360                 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
    370                 375                 380

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val
385                 390                 395                 400
```

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
435 440 445

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
515 520 525

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
530 535 540

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
545 550 555 560

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
565 570 575

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr

580 585 590

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
595 600 605

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
610 615 620

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
625 630 635

<210> 178
<211> 636
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro449 Focalización Dual Hemis Formato 3

<400> 178

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn
165 170 175

Glu Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
275 280 285

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
305 310 315 320

Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
325 330 335

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
435 440 445

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

```
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465                 470                 475                 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
                485                 490                 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
        515                 520                 525

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
    530                 535                 540

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
545                 550                 555                 560

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
                565                 570                 575

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
            580                 585                 590

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
        595                 600                 605

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
    610                 615                 620

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
625                 630                 635
```

<210> 179
<211> 636

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro450 Focalización Dual Hemis Formato 3

<400> 179

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Val
115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe
145 150 155 160

```
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp
                165                 170                 175

Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
        195                 200                 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly
    210                 215                 220

Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
            260                 265                 270

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
        275                 280                 285

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
    290                 295                 300

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
                325                 330                 335

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
```

340 345 350

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly
355 360 365

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
370 375 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
385 390 395 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
405 410 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
420 425 430

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
515 520 525

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
530 535 540

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
545 550 555 560

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
565 570 575

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
580 585 590

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
595 600 605

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
610 615 620

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
625 630 635

<210> 180
<211> 636
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro451 Focalización Dual Hemis Formato 3

<400> 180

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn
165 170 175

Glu Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

```
Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
            260                 265                 270

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
        275                 280                 285

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
    290                 295                 300

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
305                 310                 315                 320

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
                325                 330                 335

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
            340                 345                 350

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly
        355                 360                 365

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
    370                 375                 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
                405                 410                 415
```

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
420 425 430

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
515 520 525

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
530 535 540

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
545 550 555 560

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
565 570 575

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
580 585 590

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val

595 600 605

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
610 615 620

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
625 630 635

<210> 181
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro479- Heterólogo – Formato 2

<400> 181

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met
405 410 415

Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Ser Phe Val Ala Ala
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
565 570 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
625 630 635 640

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
645 650 655

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
660 665 670

```
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
        675                 680                 685

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
    690                 695                 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
            820                 825                 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        835                 840                 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
    850                 855                 860
```

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 182
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro480- Heterólogo – Formato 2

<400> 182

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

```
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
        275                 280                 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    290                 295                 300
```

```
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                325                 330                 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        355                 360                 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
    370                 375                 380

Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met Gly Trp
                405                 410                 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ile Asn
            420                 425                 430

Trp Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
        435                 440                 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
    450                 455                 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Gly
465                 470                 475                 480

Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
```

485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
565 570 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
625 630 635 640

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
645 650 655

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
660 665 670

```
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
        675                 680                 685

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
    690                 695                 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
            820                 825                 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        835                 840                 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
    850                 855                 860
```

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 183
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro495 - Formato 2

<400> 183

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
            420                 425                 430

Ile Asn Trp Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495
```

```
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
            500                 505                 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545                 550                 555                 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp
                565                 570                 575

Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
            580                 585                 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
        595                 600                 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
625                 630                 635                 640

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
                645                 650                 655

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys His Ala Met
            660                 665                 670

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
```

675 680 685

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
690 695 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705 710 715 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
725 730 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
740 745 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
755 760 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
770 775 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785 790 795 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
805 810 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
820 825 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
835 840 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
850 855 860

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 184
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Vinculado Plegable Sintético - MMP9-2

<400> 184

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Leu Lys Gly Ala Pro Gly Ser
1 5 10 15

<210> 185
<211> 887
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro141

<400> 185

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

```
Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
```

435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn
565 570 575

Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

```
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
625                 630                 635                 640

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
                645                 650                 655

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met
            660                 665                 670

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
        675                 680                 685

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
    690                 695                 700

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815
```

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
820 825 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
835 840 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
850 855 860

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865 870 875 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 186
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro160

<400> 186

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

```
Ser Gly Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gln Thr Val Val Thr
            260                 265                 270

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
        275                 280                 285

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
    290                 295                 300

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
                325                 330                 335

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
            340                 345                 350

Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
                405                 410                 415

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
            420                 425                 430

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro
500 505 510

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
515 520 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
530 535 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp
545 550 555 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
565 570 575

Ser Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
645 650 655

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
660 665 670

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
675 680 685

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
690 695 700

Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
725 730 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
740 745 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
755 760 765

Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
770 775 780

Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785 790 795 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
805 810 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
820 825 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
835 840 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
850 855 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865 870 875 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 187
<211> 899
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro161

<400> 187

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser

```
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
                405                 410                 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
            420                 425                 430
```

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His
565 570 575

Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
580 585 590

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
595 600 605

Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
610 615 620

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
645 650 655

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
660 665 670

Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
675 680 685

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
690 695 700

Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
705 710 715 720

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
725 730 735

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
740 745 750

Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
755 760 765

Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
770 775 780

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
820 825 830

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
835 840 845

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
850 855 860

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
865 870 875 880

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
885 890 895

Val Ser Ser

<210> 188
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro162

<400> 188

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

```
Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
```

225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

```
Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
            420                 425                 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
        435                 440                 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
    450                 455                 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465                 470                 475                 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
                485                 490                 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Val Tyr Ala Asp
            500                 505                 510

Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
        515                 520                 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
    530                 535                 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545                 550                 555                 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys
                565                 570                 575

His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
            580                 585                 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
        595                 600                 605
```

```
Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                645                 650                 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            660                 665                 670

Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        675                 680                 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
    690                 695                 700

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
                725                 730                 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
            740                 745                 750

Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
        755                 760                 765

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785                 790                 795                 800
```

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
805 810 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
820 825 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
835 840 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
850 855 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865 870 875 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
885 890 895

Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 189
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro189

<400> 189

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

```
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
```

405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg Leu Gln
500 505 510

Ser Ala Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys
565 570 575

His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
675 680 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
690 695 700

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705 710 715 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
725 730 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
740 745 750

Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
755 760 765

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785 790 795 800

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
805 810 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
820 825 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
835 840 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
850 855 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865 870 875 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
885 890 895

Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 190
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro164

<400> 190

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

```
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400
```

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala
500 505 510

Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys
565 570 575

His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys

580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
675 680 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
690 695 700

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705 710 715 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
725 730 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
740 745 750

Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
755 760 765

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785 790 795 800

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
805 810 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
820 825 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
835 840 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
850 855 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865 870 875 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
885 890 895

Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 191
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro 191

<400> 191

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

```
Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380
```

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg
500 505 510

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys
565 570 575

```
His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
            580                 585                 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
        595                 600                 605

Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                645                 650                 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            660                 665                 670

Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        675                 680                 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
    690                 695                 700

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
                725                 730                 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
            740                 745                 750

Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
```

755 760 765

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785 790 795 800

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
805 810 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
820 825 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
835 840 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
850 855 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865 870 875 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
885 890 895

Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 192
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro166

<400> 192

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
            20                  25                  30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
```

180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser
245 250 255

Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

```
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
                405                 410                 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
            420                 425                 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
        435                 440                 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
    450                 455                 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465                 470                 475                 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
                485                 490                 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln
            500                 505                 510

Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
        515                 520                 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
    530                 535                 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545                 550                 555                 560
```

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys
565 570 575

His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

Thr Phe Asn Lys Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
675 680 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
690 695 700

Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705 710 715 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
725 730 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
740 745 750

Tyr Ile Thr Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
755 760 765

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785 790 795 800

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
805 810 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
820 825 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
835 840 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
850 855 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865 870 875 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
885 890 895

Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 193
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro169

<400> 193

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
            20                  25                  30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175
```

```
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
```

355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

```
Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545                 550                 555                 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
                565                 570                 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
            580                 585                 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
        595                 600                 605

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                645                 650                 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            660                 665                 670

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        675                 680                 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705                 710                 715                 720

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
                725                 730                 735
```

```
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
            740                 745                 750

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        755                 760                 765

Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
    770                 775                 780

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
785                 790                 795                 800

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
                805                 810                 815

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
            820                 825                 830

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
        835                 840                 845

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
    850                 855                 860

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
865                 870                 875                 880

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
                885                 890                 895

Val Thr Val Ser Ser
            900
```

<210> 194
<211> 903

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro170

<400> 194

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
            20                  25                  30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160
```

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Val Tyr Ala Asp
500 505 510

Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
565 570 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
675 680 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
690 695 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705 710 715 720

```
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Val Tyr Ala Asp Ser Leu Glu Asp
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785                 790                 795                 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                805                 810                 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            820                 825                 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
        835                 840                 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    850                 855                 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865                 870                 875                 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
                885                 890                 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            900
```

<210> 195
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro171

<400> 195

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg Leu Gln
500 505 510

Ser Ala Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
565 570 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
675 680 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
690 695 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser

705 710 715 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
725 730 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
740 745 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
755 760 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg Leu Gln Ser Ala Ala Pro
770 775 780

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785 790 795 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
805 810 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
820 825 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
835 840 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
850 855 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865 870 875 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 196
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro172

<400> 196

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala
500 505 510

```
Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
        515                 520                 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
    530                 535                 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545                 550                 555                 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                565                 570                 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
            580                 585                 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
        595                 600                 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
    610                 615                 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                645                 650                 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            660                 665                 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
        675                 680                 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
    690                 695                 700
```

```
Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785                 790                 795                 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                805                 810                 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            820                 825                 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
        835                 840                 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    850                 855                 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865                 870                 875                 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
```

885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 197
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro173

<400> 197

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

```
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
```

305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg
500 505 510

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
565 570 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
675 680 685

```
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785                 790                 795                 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                805                 810                 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            820                 825                 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
        835                 840                 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    850                 855                 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865                 870                 875                 880
```

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 198
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro174

<400> 198

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

```
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser
                245                 250                 255

Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300
```

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
405 410 415

Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
420 425 430

Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
465 470 475 480

Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln

485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln
500 505 510

Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
515 520 525

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
530 535 540

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
545 550 555 560

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
565 570 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

```
Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
        675                 680                 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785                 790                 795                 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
                805                 810                 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
            820                 825                 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
        835                 840                 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    850                 855                 860
```

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865 870 875 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 199
<211> 888
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro176

<400> 199

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285
```

```
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480
```

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
625 630 635 640

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
645 650 655

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met

660 665 670

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
675 680 685

Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser
690 695 700

Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala
705 710 715 720

Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
725 730 735

Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala
740 745 750

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
770 775 780

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
785 790 795 800

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
805 810 815

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
820 825 830

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
835 840 845

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
850 855 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
865 870 875 880

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 200
<211> 892
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro178

<400> 200

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gln Thr Val Val Thr
260 265 270

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
275 280 285

```
Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
    290                 295                 300

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
                325                 330                 335

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
            340                 345                 350

Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
                405                 410                 415

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
            420                 425                 430

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480
```

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
                485                 490                 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
        515                 520                 525

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
    530                 535                 540

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
545                 550                 555                 560

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
                565                 570                 575

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
            580                 585                 590

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
        595                 600                 605

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
    610                 615                 620

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                645                 650                 655

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
            660                 665                 670
```

```
Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        675                 680                 685

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
    690                 695                 700

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
705                 710                 715                 720

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
                725                 730                 735

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
            740                 745                 750

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    770                 775                 780

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
785                 790                 795                 800

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
                805                 810                 815

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
            820                 825                 830

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
        835                 840                 845

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
```

850 855 860

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
865 870 875 880

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 201
<211> 894
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro179

<400> 201

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Ser Gln Thr Val
            260                 265                 270

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
        275                 280                 285

Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
```

290 295 300

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
305 310 315 320

Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
340 345 350

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg
405 410 415

Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
420 425 430

Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp
435 440 445

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
450 455 460

Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu
485 490 495

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr
515 520 525

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
530 535 540

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
545 550 555 560

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
565 570 575

Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
580 585 590

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
595 600 605

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
610 615 620

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
645 650 655

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
660 665 670

```
Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
        675                 680                 685

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp
    690                 695                 700

Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
705                 710                 715                 720

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
                725                 730                 735

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
            740                 745                 750

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
        755                 760                 765

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    770                 775                 780

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
785                 790                 795                 800

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
                805                 810                 815

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
            820                 825                 830

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
        835                 840                 845

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
    850                 855                 860
```

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
865 870 875 880

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 202
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro180

<400> 202

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Ser Gln
            260                 265                 270

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
        275                 280                 285

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
    290                 295                 300
```

```
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
                325                 330                 335

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
        355                 360                 365

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val
385                 390                 395                 400

Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr
                405                 410                 415

Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
            420                 425                 430

Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr
        435                 440                 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    450                 455                 460

Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
465                 470                 475                 480

Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu
```

485 490 495

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser
515 520 525

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
530 535 540

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
545 550 555 560

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
565 570 575

Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg
580 585 590

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
595 600 605

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
610 615 620

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
645 650 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
660 665 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
675 680 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
690 695 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705 710 715 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
725 730 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
740 745 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
755 760 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
770 775 780

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
785 790 795 800

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
805 810 815

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
820 825 830

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
835 840 845

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
850 855 860

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
865 870 875 880

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

<210> 203
<211> 898
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro181

<400> 203

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
275 280 285

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
290 295 300

```
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
305                 310                 315                 320

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg
                325                 330                 335

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
            340                 345                 350

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser
        355                 360                 365

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly
                405                 410                 415

Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
            420                 425                 430

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr
        435                 440                 445

Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
    450                 455                 460

Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
465                 470                 475                 480

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly
                485                 490                 495
```

```
Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
            500                 505                 510

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
    530                 535                 540

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
545                 550                 555                 560

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
                565                 570                 575

Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro
            580                 585                 590

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
        595                 600                 605

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
    610                 615                 620

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
625                 630                 635                 640

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
                645                 650                 655

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
            660                 665                 670

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
```

675 680 685

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp
690 695 700

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
705 710 715 720

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
725 730 735

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
740 745 750

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
755 760 765

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
770 775 780

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
785 790 795 800

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly
805 810 815

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
820 825 830

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
835 840 845

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
850 855 860

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
865 870 875 880

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
885 890 895

Ser Ser

<210> 204
<211> 891
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro182

<400> 204

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gln Thr Val Val Thr
260 265 270

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
275 280 285

```
Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
    290                 295                 300

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
305                 310                 315                 320

Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
                325                 330                 335

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
            340                 345                 350

Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
                405                 410                 415

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
            420                 425                 430

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
        435                 440                 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
    450                 455                 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
465                 470                 475                 480
```

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
                485                 490                 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro
            500                 505                 510

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
        515                 520                 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
    530                 535                 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
545                 550                 555                 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
                565                 570                 575

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
            580                 585                 590

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
        595                 600                 605

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
                645                 650                 655

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
            660                 665                 670
```

```
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        675                 680                 685

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
    690                 695                 700

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
705                 710                 715                 720

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
                725                 730                 735

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
            740                 745                 750

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
    770                 775                 780

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
785                 790                 795                 800

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
                805                 810                 815

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
            820                 825                 830

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        835                 840                 845

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
```

850 855 860

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
865 870 875 880

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 205
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro183

<400> 205

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Ser Gln Thr Val
260 265 270

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
275 280 285

Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro

290 295 300

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
305 310 315 320

Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
325 330 335

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
340 345 350

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
355 360 365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg
405 410 415

Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
420 425 430

Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp
435 440 445

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
450 455 460

Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu
485 490 495

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly
500 505 510

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val
515 520 525

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
530 535 540

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
545 550 555 560

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
565 570 575

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
580 585 590

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
595 600 605

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
610 615 620

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
645 650 655

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
660 665 670

```
Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
        675                 680                 685

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
    690                 695                 700

Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
705                 710                 715                 720

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
                725                 730                 735

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
            740                 745                 750

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
        755                 760                 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
    770                 775                 780

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
785                 790                 795                 800

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
                805                 810                 815

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
            820                 825                 830

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
        835                 840                 845

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
    850                 855                 860
```

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
865 870 875 880

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 206
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro184

<400> 206

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gly Ser Gln
            260                 265                 270

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
        275                 280                 285

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
    290                 295                 300
```

```
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
                325                 330                 335

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
        355                 360                 365

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val
385                 390                 395                 400

Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr
                405                 410                 415

Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
            420                 425                 430

Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr
        435                 440                 445

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
    450                 455                 460

Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
465                 470                 475                 480

Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu
```

485 490 495

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
515 520 525

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
530 535 540

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
545 550 555 560

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
565 570 575

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
580 585 590

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
595 600 605

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
610 615 620

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

```
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        675                 680                 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705                 710                 715                 720

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
                725                 730                 735

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
            740                 745                 750

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        755                 760                 765

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    770                 775                 780

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
785                 790                 795                 800

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
                805                 810                 815

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
            820                 825                 830

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
        835                 840                 845

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
    850                 855                 860
```

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
865 870 875 880

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

<210> 207
<211> 897
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro185

<400> 207

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
        275                 280                 285

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
    290                 295                 300
```

```
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
305                 310                 315                 320

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg
                325                 330                 335

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
            340                 345                 350

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser
        355                 360                 365

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
385                 390                 395                 400

Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly
                405                 410                 415

Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly
            420                 425                 430

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr
        435                 440                 445

Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
    450                 455                 460

Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp
465                 470                 475                 480

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly
                485                 490                 495
```

```
Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
            500                 505                 510

Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
        515                 520                 525

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
    530                 535                 540

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
545                 550                 555                 560

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
                565                 570                 575

Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala
            580                 585                 590

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
        595                 600                 605

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr
    610                 615                 620

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
                645                 650                 655

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
            660                 665                 670

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
```

675 680 685

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
690 695 700

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
725 730 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
740 745 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
755 760 765

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
770 775 780

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
785 790 795 800

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met
805 810 815

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
820 825 830

Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
835 840 845

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
850 855 860

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
865 870 875 880

Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
885 890 895

Ser

<210> 208
<211> 889
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro188

<400> 208

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp

```
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285
```

```
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480
```

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
            500                 505                 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545                 550                 555                 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
            580                 585                 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
        595                 600                 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625                 630                 635                 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
            660                 665                 670
```

```
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
        675                 680                 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
    690                 695                 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705                 710                 715                 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                725                 730                 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            740                 745                 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
    770                 775                 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785                 790                 795                 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
                805                 810                 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
            820                 825                 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
        835                 840                 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
```

850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 209
<211> 897
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro189

<400> 209

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

```
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
```

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
            500                 505                 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545                 550                 555                 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
            580                 585                 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
        595                 600                 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
                645                 650                 655

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
            660                 665                 670
```

```
Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
        675                 680                 685

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
    690                 695                 700

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705                 710                 715                 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
                725                 730                 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
            740                 745                 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
        755                 760                 765

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
    770                 775                 780

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
785                 790                 795                 800

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met
                805                 810                 815

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
            820                 825                 830

Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
        835                 840                 845

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
    850                 855                 860
```

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
865 870 875 880

Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
885 890 895

Ser

<210> 210
<211> 898
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro190

<400> 210

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285
```

```
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
```

465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys
500 505 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
515 520 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
530 535 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545 550 555 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
565 570 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
580 585 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
595 600 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
610 615 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
645 650 655

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
660 665 670

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
675 680 685

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp
690 695 700

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
705 710 715 720

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
725 730 735

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
740 745 750

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
755 760 765

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
770 775 780

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
785 790 795 800

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly
805 810 815

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
820 825 830

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
835 840 845

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
850 855 860

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
865 870 875 880

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
885 890 895

Ser Ser

<210> 211
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro191

<400> 211

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270
```

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

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

645 650 655

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
660 665 670

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
675 680 685

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
690 695 700

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
725 730 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
740 745 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
755 760 765

Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
770 775 780

Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
785 790 795 800

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
805 810 815

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
820 825 830

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
835 840 845

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
850 855 860

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
865 870 875 880

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
885 890 895

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900

<210> 212
<211> 905
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro192

<400> 212

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

```
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385                 390                 395                 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
                405                 410                 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
            420                 425                 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
        435                 440                 445
```

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys
            500                 505                 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640
```

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
645 650 655

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
660 665 670

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
675 680 685

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp
690 695 700

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
705 710 715 720

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
725 730 735

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
740 745 750

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
755 760 765

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu
770 775 780

Pro Glu Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
785 790 795 800

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
805 810 815

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

820 825 830

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
835 840 845

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
850 855 860

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
865 870 875 880

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
885 890 895

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
900 905

<210> 213
<211> 763
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro193

<400> 213

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
```

245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
370 375 380

Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
435 440 445

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
485 490 495

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
500 505 510

Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
515 520 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
530 535 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
545 550 555 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
565 570 575

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
580 585 590

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
595 600 605

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
610 615 620

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
625 630 635 640

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
645 650 655

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
660 665 670

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
675 680 685

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
690 695 700

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705 710 715 720

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
725 730 735

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
740 745 750

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
755 760

<210> 214
<211> 892
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro195

<400> 214

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
            180                 185                 190
```

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
210 215 220

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly
225 230 235 240

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
260 265 270

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
275 280 285

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
290 295 300

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
305 310 315 320

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
325 330 335

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
340 345 350

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
355 360 365

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380

```
Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
                405                 410                 415

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
            420                 425                 430

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
        435                 440                 445

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
    450                 455                 460

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
465                 470                 475                 480

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
                485                 490                 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val
        515                 520                 525

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
    530                 535                 540

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
545                 550                 555                 560

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
```

565 570 575

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
580 585 590

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
595 600 605

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
610 615 620

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625 630 635 640

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
645 650 655

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
660 665 670

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
675 680 685

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
690 695 700

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
705 710 715 720

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
725 730 735

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
740 745 750

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
755 760 765

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
770 775 780

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
785 790 795 800

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
805 810 815

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
820 825 830

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
835 840 845

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
850 855 860

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
865 870 875 880

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890

<210> 215
<211> 889
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro196

<400> 215

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
130 135 140

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala
145 150 155 160

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr
180 185 190

```
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
        195                 200                 205

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu
    210                 215                 220

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
            260                 265                 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
        275                 280                 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
    290                 295                 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
                325                 330                 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
            340                 345                 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380
```

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

```
Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
            580                 585                 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
        595                 600                 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625                 630                 635                 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
                645                 650                 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
            660                 665                 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
        675                 680                 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
    690                 695                 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705                 710                 715                 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                725                 730                 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
            740                 745                 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
```

755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 216
<211> 888
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro197

<400> 216

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp

195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
515 520 525

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
530 535 540

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
545 550 555 560

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
565 570 575

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe
580 585 590

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
595 600 605

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
610 615 620

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
625 630 635 640

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
645 650 655

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
660 665 670

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
675 680 685

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
690 695 700

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
705 710 715 720

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
725 730 735

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
740 745 750

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
755 760 765

```
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    770                 775                 780

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
785                 790                 795                 800

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                805                 810                 815

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
            820                 825                 830

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
        835                 840                 845

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
    850                 855                 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
865                 870                 875                 880

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                885
```

<210> 217
<211> 888
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro198

<400> 217

```
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1               5                   10                  15
```

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
130 135 140

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala
145 150 155 160

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr
180 185 190

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
195 200 205

```
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu
    210                 215                 220

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
            260                 265                 270

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
        275                 280                 285

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
    290                 295                 300

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
305                 310                 315                 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
                325                 330                 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
            340                 345                 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
```

385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
515 520 525

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
530 535 540

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
545 550 555 560

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
565 570 575

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe
            580                 585                 590

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        595                 600                 605

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
    610                 615                 620

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
625                 630                 635                 640

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                645                 650                 655

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            660                 665                 670

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        675                 680                 685

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
    690                 695                 700

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
705                 710                 715                 720

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
                725                 730                 735

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
            740                 745                 750

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
        755                 760                 765
```

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
770 775 780

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
785 790 795 800

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
805 810 815

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
820 825 830

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
835 840 845

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
850 855 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
865 870 875 880

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 218
<211> 885
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro199

<400> 218

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

```
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser
            20                  25                  30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
        35                  40                  45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
    50                  55                  60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205
```

```
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
        275                 280                 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    290                 295                 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                325                 330                 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        355                 360                 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
    370                 375                 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu
385                 390                 395                 400
```

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Leu Met
405 410 415

Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg
420 425 430

Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Leu Leu
465 470 475 480

Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
485 490 495

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
500 505 510

Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
515 520 525

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
530 535 540

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
565 570 575

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

580 585 590

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
595 600 605

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
610 615 620

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
625 630 635 640

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
645 650 655

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
660 665 670

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
675 680 685

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
690 695 700

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
705 710 715 720

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
725 730 735

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
740 745 750

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
770 775 780

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
785 790 795 800

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
805 810 815

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
820 825 830

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
835 840 845

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
850 855 860

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
865 870 875 880

Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 219
<211> 886
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro200

<400> 219

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser

20 25 30

Ile Asn Leu Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
35 40 45

Leu Val Ala Arg Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser
50 55 60

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

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

Cys Asn Leu Leu Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

```
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
        275                 280                 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    290                 295                 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                325                 330                 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        355                 360                 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
    370                 375                 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu
385                 390                 395                 400
```

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Leu Met
405 410 415

Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg
420 425 430

Ile Thr Ser Gly Asp Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Leu Leu
465 470 475 480

Leu Arg Ser Ser Pro Gly Ala Thr Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
485 490 495

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys Leu Ala Asp Glu
500 505 510

Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
515 520 525

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
530 535 540

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
545 550 555 560

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
565 570 575

Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
580 585 590

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
595 600 605

Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
610 615 620

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
625 630 635 640

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
645 650 655

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
660 665 670

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
675 680 685

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
690 695 700

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
705 710 715 720

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
725 730 735

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
740 745 750

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
755 760 765

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

770 775 780

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
785 790 795 800

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
805 810 815

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
820 825 830

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
835 840 845

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
850 855 860

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
865 870 875 880

Leu Val Thr Val Ser Ser
885

<210> 220
<211> 903
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro189 (Pro186 con enlazador largo entre dominios de acD3 inactivados)

<400> 220

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
645 650 655

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
660 665 670

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
675 680 685

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
690 695 700

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
725 730 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
740 745 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
755 760 765

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

770 775 780

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
785 790 795 800

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met
805 810 815

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
820 825 830

Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
835 840 845

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
850 855 860

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
865 870 875 880

Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
885 890 895

Ser His His His His His His
900

<210> 221
<211> 636
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro206 (Dominio activo Pro186+ aHSA)

<400> 221

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

```
Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
    370                 375                 380
```

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
515 520 525

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
530 535 540

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
545 550 555 560

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
565 570 575

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
580 585 590

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
595 600 605

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
610 615 620

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
625 630 635

<210> 222
<211> 513
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro227 (Pro22 aB7H3 hF7)

<400> 222

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145                 150                 155                 160

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
                165                 170                 175

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
            180                 185                 190

Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        195                 200                 205

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
    210                 215                 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
                245                 250                 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly
            260                 265                 270
```

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
275 280 285

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
290 295 300

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
305 310 315 320

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
325 330 335

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
340 345 350

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
355 360 365

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
435 440 445

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

450 455 460

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
500 505 510

His

<210> 223
<211> 511
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro228 (Pro22 aB7H3 hF12)

<400> 223

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
    130                 135                 140

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145                 150                 155                 160

Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
225                 230                 235                 240

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser
```

260 265 270

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
275 280 285

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
290 295 300

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
305 310 315 320

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
325 330 335

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
340 345 350

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
355 360 365

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
385 390 395 400

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
405 410 415

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
420 425 430

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
435 440 445

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
450 455 460

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
465 470 475 480

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
485 490 495

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 224
<211> 512
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro244 (Pro51 aB7H3 hF7)

<400> 224

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

85 90 95

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
180 185 190

Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
195 200 205

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser
225 230 235 240

Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
275 280 285

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
290 295 300

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
305 310 315 320

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg
325 330 335

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
340 345 350

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser
355 360 365

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
435 440 445

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
485 490 495

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 225
<211> 510
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro245 (Pro51 aB7H3 hF12)

<400> 225

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

```
Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
    130                 135                 140

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145                 150                 155                 160

Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
                165                 170                 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
            180                 185                 190

Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
        195                 200                 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
    210                 215                 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
225                 230                 235                 240

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
            260                 265                 270

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
        275                 280                 285
```

```
Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
    290                 295                 300

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
305                 310                 315                 320

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
                325                 330                 335

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
            340                 345                 350

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
        355                 360                 365

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385                 390                 395                 400

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
                405                 410                 415

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
            420                 425                 430

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
        435                 440                 445

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
    450                 455                 460

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
465                 470                 475                 480
```

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
485 490 495

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 226
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro247 (Pro186 humanizado con enlazador de Meprina)

<400> 226

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Lys Lys
            500                 505                 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 227
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro248 (Pro186 humanizado con enlazador CathS)

<400> 227

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Arg
            500                 505                 510

Leu Gln Ser Ala Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 228
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro249 (Pro186 humanizado con enlazador de Meprina/Grancima B)

<400> 228

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Val Tyr
            500                 505                 510

Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 229
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro250 (Pro186 humanizado con S9 - enlazador CathS/MMP9)

<400> 229

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Arg Leu Gln Ser
            500                 505                 510

Ala Ala Pro Ala Gly Leu Lys Gly Ala Gly Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 230
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro251 (Pro186 humanizado con enlazador ST14(MS)

<400> 230

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Leu Ser
            500                 505                 510

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

```
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705                 710                 715                 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
                725                 730                 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
            740                 745                 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    770                 775                 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785                 790                 795                 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
                805                 810                 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
            820                 825                 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
        835                 840                 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
    850                 855                 860
```

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 231
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro252 (Pro186 humanizado con enlazador ST14(MV)

<400> 231

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Phe Thr
            500                 505                 510

Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670
```

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
675 680 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
690 695 700

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 232
<211> 897
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro253 (Pro18 humanizado 6 con MMP9v enlazador)

<400> 232

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

```
Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Pro Gly
            500                 505                 510

Pro Ala Gly Met His Gly Leu Pro Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
        515                 520                 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
    530                 535                 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
545                 550                 555                 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
                565                 570                 575

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
            580                 585                 590

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
        595                 600                 605

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
    610                 615                 620

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
                645                 650                 655

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
            660                 665                 670
```

```
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        675                 680                 685

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
    690                 695                 700

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
705                 710                 715                 720

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
                725                 730                 735

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
            740                 745                 750

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
    770                 775                 780

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
785                 790                 795                 800

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
                805                 810                 815

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
            820                 825                 830

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
        835                 840                 845

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
    850                 855                 860
```

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
865 870 875 880

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
885 890 895

His

<210> 233
<211> 902
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro261 (Pro186 humanizado con un enlazador acD3 de largo dominio activo)

<400> 233

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

```
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
```

275 280 285

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
290 295 300

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
305 310 315 320

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
325 330 335

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
340 345 350

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
355 360 365

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
385 390 395 400

Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
405 410 415

Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly
435 440 445

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

```
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
465                 470                 475                 480

Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr
                485                 490                 495

Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            500                 505                 510

Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
        515                 520                 525

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
    530                 535                 540

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
545                 550                 555                 560

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
                565                 570                 575

Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg
            580                 585                 590

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
        595                 600                 605

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
    610                 615                 620

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                645                 650                 655
```

```
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            660                 665                 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
        675                 680                 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
    770                 775                 780

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
785                 790                 795                 800

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
                805                 810                 815

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
            820                 825                 830

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
        835                 840                 845
```

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
850 855 860

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
865 870 875 880

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

His His His His His His
900

<210> 234
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro294 (enlazador FL haEGFR2 MMP9)

<400> 234

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145                 150                 155                 160

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
                165                 170                 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
        195                 200                 205

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
    210                 215                 220

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly
225                 230                 235                 240

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
            260                 265                 270
```

```
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
        275                 280                 285

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
    290                 295                 300

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
305                 310                 315                 320

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
                325                 330                 335

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
            340                 345                 350

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
385                 390                 395                 400

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
                405                 410                 415

Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
            420                 425                 430

Val Val Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
        435                 440                 445

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
```

450 455 460

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
465 470 475 480

Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp
485 490 495

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
515 520 525

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
530 535 540

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
545 550 555 560

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
565 570 575

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
580 585 590

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
595 600 605

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
610 615 620

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
675 680 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
690 695 700

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705 710 715 720

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
725 730 735

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
740 745 750

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
755 760 765

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
770 775 780

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
785 790 795 800

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
805 810 815

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
820 825 830

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
835 840 845

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
850 855 860

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
865 870 875 880

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
885 890 895

His His His His His
900

<210> 235
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro295 (enlazador FL aB7H3 hF7 NC)

<400> 235

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255
```

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
    450                 455                 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465                 470                 475                 480

Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp
                485                 490                 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545                 550                 555                 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
            580                 585                 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
        595                 600                 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
```

625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
660 665 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
675 680 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
690 695 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705 710 715 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
725 730 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
740 745 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 236
<211> 891
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro296 (enlazador FL aB7H3 hF12 NC)

<400> 236

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145                 150                 155                 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                165                 170                 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
            180                 185                 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
        195                 200                 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
    210                 215                 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
                245                 250                 255
```

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
            260                 265                 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
        275                 280                 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
    290                 295                 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305                 310                 315                 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                325                 330                 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        355                 360                 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
    370                 375                 380

Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Ala Trp
                405                 410                 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Ser Phe Val Ala Ala Ile Asn
            420                 425                 430

Trp Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
        435                 440                 445
```

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Gly
465 470 475 480

Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
485 490 495

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
515 520 525

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
530 535 540

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
565 570 575

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
580 585 590

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
595 600 605

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
610 615 620

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val

625 630 635 640

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
645 650 655

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
660 665 670

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
675 680 685

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
690 695 700

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
705 710 715 720

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
725 730 735

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
740 745 750

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
770 775 780

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
785 790 795 800

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
805 810 815

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
820 825 830

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
835 840 845

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
850 855 860

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
865 870 875 880

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 237
<211> 876
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro297 (enlazador FL aFOLR1 h77-2 KLK7.6)

<400> 237

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255
```

```
Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
    290                 295                 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
                325                 330                 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
            340                 345                 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    370                 375                 380

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
385                 390                 395                 400

Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu
                405                 410                 415

Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala
            420                 425                 430

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        435                 440                 445
```

```
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    450                 455                 460

Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
465                 470                 475                 480

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gln Asn Pro Tyr Ser Ala
                485                 490                 495

Gly Arg Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
            500                 505                 510

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
        515                 520                 525

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
    530                 535                 540

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
545                 550                 555                 560

Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
                565                 570                 575

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
            580                 585                 590

Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
        595                 600                 605

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    610                 615                 620

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
```

625 630 635 640

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
645 650 655

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
660 665 670

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
675 680 685

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
690 695 700

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
705 710 715 720

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
725 730 735

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
755 760 765

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
770 775 780

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
785 790 795 800

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
805 810 815

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
820 825 830

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
835 840 845

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
850 855 860

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875

<210> 238
<211> 876
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro298 (enlazador FL aFOLR1 h77-2 KLK7.11)

<400> 238

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270
```

```
Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
    290                 295                 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
                325                 330                 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
            340                 345                 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    370                 375                 380

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
385                 390                 395                 400

Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu
                405                 410                 415

Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala
            420                 425                 430

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        435                 440                 445

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    450                 455                 460
```

Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
465 470 475 480

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Asn Val Tyr Ser Ala
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
500 505 510

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
515 520 525

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
530 535 540

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
545 550 555 560

Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
565 570 575

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
580 585 590

Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
595 600 605

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
610 615 620

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
625 630 635 640

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

645 650 655

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
660 665 670

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
675 680 685

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
690 695 700

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
705 710 715 720

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
725 730 735

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
755 760 765

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
770 775 780

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
785 790 795 800

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
805 810 815

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
820 825 830

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
835 840 845

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
850 855 860

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875

<210> 239
<211> 876
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - enlazador Pro299 (FL aFOLR1 h77-2 NC)

<400> 239

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

```
Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        275                 280                 285
```

```
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
    290                 295                 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
                325                 330                 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
            340                 345                 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    370                 375                 380

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
385                 390                 395                 400

Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu
                405                 410                 415

Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala
            420                 425                 430

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
        435                 440                 445

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
    450                 455                 460

Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
465                 470                 475                 480
```

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
485 490 495

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
500 505 510

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr
515 520 525

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
530 535 540

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
545 550 555 560

Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
565 570 575

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
580 585 590

Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
595 600 605

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
610 615 620

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
625 630 635 640

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
645 650 655

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg

660 665 670

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
675 680 685

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
690 695 700

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
705 710 715 720

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
725 730 735

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
755 760 765

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
770 775 780

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
785 790 795 800

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
805 810 815

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
820 825 830

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
835 840 845

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
850 855 860

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875

<210> 240
<211> 502
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro300 (Pro51 aFOLR1 h77-2)

<400> 240

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

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

115 120 125

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
165 170 175

Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
210 215 220

Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
260 265 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
275 280 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
290 295 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305 310 315 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
325 330 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
355 360 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
370 375 380

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
385 390 395 400

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
405 410 415

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
420 425 430

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
465 470 475 480

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
485 490 495

His His His His His His
500

<210> 241
<211> 874
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro301 (enlazador FL aFOLR1 h59.3 KLK7.6)

<400> 241

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

```
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
    130                 135                 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145                 150                 155                 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
        195                 200                 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
    210                 215                 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
                245                 250                 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
            260                 265                 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
        275                 280                 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
    290                 295                 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320
```

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
325 330 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
340 345 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
370 375 380

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe
385 390 395 400

Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg
405 410 415

Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp
420 425 430

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
435 440 445

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
450 455 460

Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
465 470 475 480

Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gln Asn Pro Tyr Ser Ala Gly Arg
485 490 495

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

500 505 510

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
515 520 525

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
530 535 540

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
545 550 555 560

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
565 570 575

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
580 585 590

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
595 600 605

Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
625 630 635 640

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
645 650 655

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
660 665 670

Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
675 680 685

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
690 695 700

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
705 710 715 720

Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
725 730 735

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
755 760 765

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys
770 775 780

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
785 790 795 800

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser
805 810 815

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
820 825 830

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
835 840 845

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
850 855 860

Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870

<210> 242
<211> 874
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro302 (enlazador FL aFOLR1 h59.3 KLK7.11)

<400> 242

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
130 135 140

```
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145                 150                 155                 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
        195                 200                 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
    210                 215                 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
                245                 250                 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
            260                 265                 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
        275                 280                 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
    290                 295                 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
                325                 330                 335
```

```
Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
    370                 375                 380

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe
385                 390                 395                 400

Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg
                405                 410                 415

Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp
            420                 425                 430

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
        435                 440                 445

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
    450                 455                 460

Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
465                 470                 475                 480

Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Arg Asn Val Tyr Ser Ala Gly Gly
                485                 490                 495

Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
            500                 505                 510

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
```

515 520 525

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
530 535 540

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
545 550 555 560

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
565 570 575

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
580 585 590

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
595 600 605

Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
625 630 635 640

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
645 650 655

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
660 665 670

Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
675 680 685

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
690 695 700

```
Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
705                 710                 715                 720

Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
                725                 730                 735

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
            740                 745                 750

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
        755                 760                 765

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys
    770                 775                 780

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
785                 790                 795                 800

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser
                805                 810                 815

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
            820                 825                 830

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
        835                 840                 845

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
    850                 855                 860

Thr Val Ser Ser His His His His His His
865                 870
```

<210> 243
<211> 874
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro303 (enlazador FL aFOLR1 h59.3 NC)

<400> 243

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

```
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
               165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
        195                 200                 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
    210                 215                 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
               245                 250                 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
            260                 265                 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
        275                 280                 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
    290                 295                 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
               325                 330                 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
            340                 345                 350
```

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
370 375 380

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe
385 390 395 400

Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg
405 410 415

Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp
420 425 430

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
435 440 445

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
450 455 460

Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
465 470 475 480

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
500 505 510

Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
515 520 525

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln

530 535 540

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
545 550 555 560

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
565 570 575

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
580 585 590

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
595 600 605

Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
625 630 635 640

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
645 650 655

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
660 665 670

Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
675 680 685

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
690 695 700

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
705 710 715 720

```
Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
               725                 730                 735

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
           740                 745                 750

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
        755                 760                 765

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys
    770                 775                 780

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
785                 790                 795                 800

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser
               805                 810                 815

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
           820                 825                 830

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
        835                 840                 845

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
    850                 855                 860

Thr Val Ser Ser His His His His His His
865                 870
```

<210> 244
<211> 501
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro304 (Pro51 aFOLR1 h59.3)

<400> 244

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
165 170 175

```
Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
            260                 265                 270

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr
        275                 280                 285

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
    290                 295                 300

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro
305                 310                 315                 320

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
                325                 330                 335

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    370                 375                 380

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
385                 390                 395                 400

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
                405                 410                 415

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
            420                 425                 430

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
        435                 440                 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
    450                 455                 460

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
465                 470                 475                 480

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
                485                 490                 495

His His His His His
            500
```

<210> 245
<211> 882
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro305 (enlazador FL aFOLR1 h22.4 KLK7.6)

<400> 245

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
        115                 120                 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
```

370 375 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Arg Asn Val Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
545 550 555 560

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
565 570 575

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
580 585 590

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
595 600 605

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
625 630 635 640

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
645 650 655

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
660 665 670

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
675 680 685

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
690 695 700

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
705 710 715 720

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
725 730 735

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
755 760 765

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

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
785 790 795 800

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
805 810 815

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
820 825 830

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
835 840 845

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
850 855 860

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
865 870 875 880

His His

<210> 246
<211> 882
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro306 (enlazador FL aFOLR1 h22.4 KLK7.11)

<400> 246

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
        115                 120                 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
```

370 375 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Arg Asn Val Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
545 550 555 560

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
565 570 575

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
580 585 590

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
595 600 605

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
610 615 620

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
625 630 635 640

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
645 650 655

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
660 665 670

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
675 680 685

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
690 695 700

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
705 710 715 720

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
725 730 735

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
755 760 765

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

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
785 790 795 800

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
805 810 815

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
820 825 830

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
835 840 845

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
850 855 860

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
865 870 875 880

His His

<210> 247
<211> 882
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro307 (enlazador FL aFOLR1 h22.4 NC)

<400> 247

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
        115                 120                 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
```

370 375 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
545 550 555 560

```
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
                565                 570                 575

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
            580                 585                 590

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
        595                 600                 605

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    610                 615                 620

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
625                 630                 635                 640

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
                645                 650                 655

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
            660                 665                 670

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
        675                 680                 685

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
    690                 695                 700

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
705                 710                 715                 720

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
                725                 730                 735

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            740                 745                 750
```

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
755 760 765

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

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
785 790 795 800

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
805 810 815

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
820 825 830

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
835 840 845

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
850 855 860

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
865 870 875 880

His His

<210> 248
<211> 505
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro308 (Pro51 aFOLR1 h22.4)

<400> 248

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile
145                 150                 155                 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
                165                 170                 175

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val
            180                 185                 190
```

```
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
        195                 200                 205

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
            260                 265                 270

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
        275                 280                 285

Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
    290                 295                 300

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
                325                 330                 335

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
            340                 345                 350

Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
        355                 360                 365

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380
```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
405 410 415

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser His His His His His His
500 505

<210> 249
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro335 (enlazador FL aEGFR2 NC)

<400> 249

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
145 150 155 160

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
180 185 190

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

```
Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
    210                 215                 220

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly
225                 230                 235                 240

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
                245                 250                 255

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
            260                 265                 270

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
        275                 280                 285

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
    290                 295                 300

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
305                 310                 315                 320

Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
                325                 330                 335

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
            340                 345                 350

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
        355                 360                 365

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    370                 375                 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
405 410 415

Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
420 425 430

Val Val Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
435 440 445

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
450 455 460

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
465 470 475 480

Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp
485 490 495

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
515 520 525

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
530 535 540

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
545 550 555 560

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
565 570 575

```
Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
            580                 585                 590

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
        595                 600                 605

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
    610                 615                 620

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
                645                 650                 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            660                 665                 670

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        675                 680                 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705                 710                 715                 720

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
                725                 730                 735

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
            740                 745                 750

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        755                 760                 765
```

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
770 775 780

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
785 790 795 800

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
805 810 815

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
820 825 830

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
835 840 845

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
850 855 860

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
865 870 875 880

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
885 890 895

His His His His His
900

<210> 250
<211> 894
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro345 (humanizado Pro186 Vli2 Dominio MMP9 enlazador)

<400> 250

```
Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190
```

```
Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
```

370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
500 505 510

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

```
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp
               565                 570                 575

Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
           580                 585                 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
       595                 600                 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
   610                 615                 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
625                 630                 635                 640

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
               645                 650                 655

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met
           660                 665                 670

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
       675                 680                 685

Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser
   690                 695                 700

Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala
705                 710                 715                 720

Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
               725                 730                 735

Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala
           740                 745                 750
```

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
770 775 780

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
785 790 795 800

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
805 810 815

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
820 825 830

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
835 840 845

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
850 855 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
865 870 875 880

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 251
<211> 894
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro346 (humanizado Pro186 Vli2 Dominio NC enlazador)

<400> 251

```
Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190
```

```
Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
```

370 375 380

Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Asp
565 570 575

Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
580 585 590

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
595 600 605

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
610 615 620

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
625 630 635 640

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
645 650 655

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met
660 665 670

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
675 680 685

Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser
690 695 700

Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala
705 710 715 720

Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
725 730 735

Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala
740 745 750

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
770 775 780

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
785 790 795 800

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
805 810 815

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
820 825 830

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
835 840 845

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
850 855 860

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
865 870 875 880

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 252
<211> 880
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro368 (enlazador FL aFOLR1 wt22.4 MMP9)

<400> 252

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
        115                 120                 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190
```

```
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly
```

370 375 380

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro
485 490 495

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
500 505 510

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
515 520 525

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
530 535 540

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
545 550 555 560

Lys Asp Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
565 570 575

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
580 585 590

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
595 600 605

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
625 630 635 640

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
645 650 655

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
660 665 670

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
675 680 685

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
690 695 700

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
705 710 715 720

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
725 730 735

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
740 745 750

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
755 760 765

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

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
785 790 795 800

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
805 810 815

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
820 825 830

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
835 840 845

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
850 855 860

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875 880

<210> 253
<211> 881
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro369 (enlazador FL aFOLR1 wt22.4 KLK7.6)

<400> 253

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

```
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
```

385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Gln Asn Pro Tyr Ser Ala Gly Arg Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
545 550 555 560

Thr Lys Asp Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
565 570 575

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
580 585 590

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
595 600 605

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
625 630 635 640

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
645 650 655

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
660 665 670

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
675 680 685

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
690 695 700

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
705 710 715 720

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
725 730 735

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
755 760 765

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
785 790 795 800

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
805 810 815

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
820 825 830

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
835 840 845

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
850 855 860

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
865 870 875 880

His

<210> 254
<211> 881
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro370 (enlazador FL aFOLR1 wt22.4 KLK7.11)

<400> 254

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
165 170 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
180 185 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

```
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
```

385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly
485 490 495

Arg Asn Val Tyr Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
545 550 555 560

Thr Lys Asp Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
565 570 575

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
580 585 590

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
595 600 605

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
625 630 635 640

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
645 650 655

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
660 665 670

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
675 680 685

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
690 695 700

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
705 710 715 720

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
725 730 735

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
755 760 765

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
785 790 795 800

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
805 810 815

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
820 825 830

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
835 840 845

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
850 855 860

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
865 870 875 880

His

<210> 255
<211> 881
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro371 (enlazador FL aFOLR1 wt22.4 NC)

<400> 255

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
        115                 120                 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn
145                 150                 155                 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
                165                 170                 175

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys
            180                 185                 190

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205
```

```
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
    210                 215                 220

Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
225                 230                 235                 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                245                 250                 255

Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
            260                 265                 270

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
        275                 280                 285

Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    290                 295                 300

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr
            340                 345                 350

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser
```

385 390 395 400

Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Ser Arg Gly Gly Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Ala Pro Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val
465 470 475 480

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
485 490 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
500 505 510

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
515 520 525

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
530 535 540

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
545 550 555 560

Thr Lys Asp Asp Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
565 570 575

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
580 585 590

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
595 600 605

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
625 630 635 640

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
645 650 655

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
660 665 670

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
675 680 685

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
690 695 700

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
705 710 715 720

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
725 730 735

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
755 760 765

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
785 790 795 800

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
805 810 815

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
820 825 830

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
835 840 845

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
850 855 860

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
865 870 875 880

His

<210> 256
<211> 505
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro372 (Pro51 aFOLR1 wt22.4)

<400> 256

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Thr Thr Phe Ser Arg Asp
20 25 30

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

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

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

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

Ala Asn Thr Ala Thr Trp Gly Arg Val Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile
145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg
165 170 175

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val
180 185 190

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

```
Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    210                 215                 220

Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
225                 230                 235                 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
            260                 265                 270

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
        275                 280                 285

Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
    290                 295                 300

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
305                 310                 315                 320

Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
                325                 330                 335

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
            340                 345                 350

Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
        355                 360                 365

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
    370                 375                 380

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
385                 390                 395                 400
```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
405 410 415

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser His His His His His His
500 505

<210> 257
<211> 895
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro373 (enlazador FL aB7H3 hF7 Meprina)

<400> 257

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr
20 25 30

His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Pro Ser Arg Arg Thr Phe His Thr Tyr His Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Gly Gly Ala Thr Thr Gln Arg Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Lys Lys
500 505 510

Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
515 520 525

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
530 535 540

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
545 550 555 560

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp
565 570 575

Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
580 585 590

Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
595 600 605

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
610 615 620

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
625 630 635 640

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
645 650 655

Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala
660 665 670

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
675 680 685

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp
690 695 700

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
705 710 715 720

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
725 730 735

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
740 745 750

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
770 775 780

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
785 790 795 800

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
805 810 815

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
820 825 830

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
835 840 845

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
850 855 860

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
865 870 875 880

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895

<210> 258
<211> 891
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro374 (enlazador FL aB7H3 hF12 Meprina)

<400> 258

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Gly Gly Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
225 230 235 240

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
260 265 270

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
275 280 285

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
290 295 300

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
305 310 315 320

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
325 330 335

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
340 345 350

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
355 360 365

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400

Ser Cys Glu Ala Ser Pro Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Ala Trp
405 410 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Ser Phe Val Ala Ala Ile Asn
420 425 430

Trp Ser Gly Gly Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Gly
465 470 475 480

Val Leu Ala His His Asn Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
485 490 495

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu
500 505 510

Pro Glu Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
515 520 525

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
530 535 540

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
565 570 575

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
580 585 590

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
595 600 605

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
610 615 620

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
625 630 635 640

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
645 650 655

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
660 665 670

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
675 680 685

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
690 695 700

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
705 710 715 720

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
725 730 735

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
740 745 750

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
770 775 780

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
785 790 795 800

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
805 810 815

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
820 825 830

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
835 840 845

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
850 855 860

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
865 870 875 880

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890

<210> 259
<211> 898
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro375 (enlazador FL hEGFR1/hEGFR2 Meprina)

<400> 259

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Val Ala
420 425 430

Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr
485 490 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly
500 505 510

Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
515 520 525

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
530 535 540

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
545 550 555 560

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp
565 570 575

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
580 585 590

```
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
        595                 600                 605

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
    610                 615                 620

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
                645                 650                 655

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
            660                 665                 670

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        675                 680                 685

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
    690                 695                 700

Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
705                 710                 715                 720

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
                725                 730                 735

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
            740                 745                 750

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
    770                 775                 780
```

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
785 790 795 800

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
805 810 815

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
820 825 830

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
835 840 845

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
850 855 860

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
865 870 875 880

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
885 890 895

His His

<210> 260
<211> 902
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro376 (enlazador Pro262 Meprina)

<400> 260

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

```
Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            260                 265                 270

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
        275                 280                 285

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
    290                 295                 300

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
305                 310                 315                 320

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
                325                 330                 335

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
            340                 345                 350

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn
        355                 360                 365

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
    370                 375                 380

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser
```

385 390 395 400

Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg
405 410 415

Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
420 425 430

Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly
435 440 445

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
450 455 460

Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
465 470 475 480

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr
485 490 495

Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
500 505 510

Ser Ser Gly Gly Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly Ser
515 520 525

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
530 535 540

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
545 550 555 560

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
565 570 575

```
Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg
            580                 585                 590

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
        595                 600                 605

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
    610                 615                 620

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
625                 630                 635                 640

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
                645                 650                 655

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
            660                 665                 670

Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
        675                 680                 685

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys
    690                 695                 700

Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
                725                 730                 735

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
            740                 745                 750

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
        755                 760                 765
```

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
770 775 780

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
785 790 795 800

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
805 810 815

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
820 825 830

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
835 840 845

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
850 855 860

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
865 870 875 880

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
885 890 895

His His His His His His
900

<210> 261
<211> 877
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro390 (FL aFOLR1 h59.3 enlazador central extendido con enlazador MMP9)

<400> 261

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
            20                  25                  30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
    130                 135                 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145                 150                 155                 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
            180                 185                 190
```

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
195 200 205

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
210 215 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
245 250 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
260 265 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
275 280 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
290 295 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
325 330 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
340 345 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

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

370 375 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro
385 390 395 400

Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
465 470 475 480

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
485 490 495

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
500 505 510

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
515 520 525

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
530 535 540

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
545 550 555 560

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
565 570 575

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
580 585 590

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
595 600 605

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
610 615 620

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
625 630 635 640

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
645 650 655

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
660 665 670

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
675 680 685

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
690 695 700

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
705 710 715 720

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
725 730 735

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
755 760 765

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
770 775 780

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
785 790 795 800

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
805 810 815

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
820 825 830

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
835 840 845

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
850 855 860

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
865 870 875

<210> 262
<211> 881
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro391 (FL aFOLR1 h59.3 enlazador central extendido y un enlazador MMP9 extendido)

<400> 262

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser
            20                  25                  30

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

Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
    130                 135                 140

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln
145                 150                 155                 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
                165                 170                 175

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr
            180                 185                 190

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
        195                 200                 205
```

```
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn
    210                 215                 220

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr
                245                 250                 255

Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
            260                 265                 270

Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr
        275                 280                 285

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile
    290                 295                 300

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
305                 310                 315                 320

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
                325                 330                 335

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
        355                 360                 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
    370                 375                 380

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro
```

385 390 395 400

Gly Asn Thr Phe Ser Ile Ser Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro
405 410 415

Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val Ala Val Thr His Ser Asp Tyr Ser Thr
420 425 430

Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
435 440 445

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
450 455 460

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys His Tyr Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
465 470 475 480

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
485 490 495

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
500 505 510

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
515 520 525

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
530 535 540

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
545 550 555 560

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
565 570 575

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
580 585 590

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
595 600 605

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
625 630 635 640

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
645 650 655

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
660 665 670

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
675 680 685

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
690 695 700

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
705 710 715 720

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
725 730 735

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
740 745 750

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
755 760 765

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

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
785 790 795 800

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
805 810 815

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
820 825 830

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
835 840 845

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
850 855 860

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
865 870 875 880

His

<210> 263
<211> 897
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro412 (Pro186 con enlazador 2aa central extendido)

<400> 263

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

```
Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
        355                 360                 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
    370                 375                 380

Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser
```

385 390 395 400

Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly
405 410 415

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
420 425 430

Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu
450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
465 470 475 480

Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Gly Pro
500 505 510

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
515 520 525

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
530 535 540

Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp
545 550 555 560

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr
565 570 575

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
580 585 590

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
595 600 605

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
610 615 620

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
645 650 655

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
660 665 670

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
675 680 685

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
690 695 700

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
705 710 715 720

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
725 730 735

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
740 745 750

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
755 760 765

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
770 775 780

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
785 790 795 800

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
805 810 815

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
820 825 830

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
835 840 845

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
850 855 860

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
865 870 875 880

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
885 890 895

His

<210> 264
<211> 899
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro413 (Pro186 con enlazador 4aa central extendido)

<400> 264

```
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190
```

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
260 265 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
275 280 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
290 295 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305 310 315 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

370 375 380

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
405 410 415

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
420 425 430

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
485 490 495

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val
515 520 525

Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
530 535 540

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
545 550 555 560

Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly
565 570 575

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly
580 585 590

Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro
595 600 605

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp
610 615 620

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly
625 630 635 640

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
645 650 655

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
660 665 670

Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
675 680 685

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
690 695 700

Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
705 710 715 720

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
725 730 735

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
740 745 750

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
770 775 780

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
785 790 795 800

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
805 810 815

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
820 825 830

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
835 840 845

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
850 855 860

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
865 870 875 880

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
885 890 895

His His His

<210> 265
<211> 901
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético constructor - Pro414 (Pro186 con enlazador central 6aa extendido)

<400> 265

```
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1               5                  10                  15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
            100                 105                 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    130                 135                 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
```

```
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
            340                 345                 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
```

355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly
385 390 395 400

Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser
405 410 415

Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
420 425 430

Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser
435 440 445

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
450 455 460

Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
465 470 475 480

Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr
485 490 495

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
500 505 510

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
515 520 525

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
530 535 540

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
545 550 555 560

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
565 570 575

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
580 585 590

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
595 600 605

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
610 615 620

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
645 650 655

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
660 665 670

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
675 680 685

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
690 695 700

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
705 710 715 720

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
725 730 735

```
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
            740                 745                 750

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
        755                 760                 765

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
    770                 775                 780

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
785                 790                 795                 800

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
                805                 810                 815

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
            820                 825                 830

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
        835                 840                 845

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
    850                 855                 860

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
865                 870                 875                 880

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
                885                 890                 895

His His His His His
            900
```

<210> 266
<211> 903

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro415 (Pro186 con enlazador central 8aa extendido)

<400> 266

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

```
Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
                325                 330                 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
```

340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr
385 390 395 400

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg
405 410 415

Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
420 425 430

Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp
435 440 445

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
450 455 460

Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu
485 490 495

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
515 520 525

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
530 535 540

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
545 550 555 560

Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
565 570 575

Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala
580 585 590

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
595 600 605

Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr
610 615 620

Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
625 630 635 640

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
645 650 655

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
660 665 670

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
675 680 685

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr
690 695 700

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
705 710 715 720

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
725 730 735

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
740 745 750

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
755 760 765

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
770 775 780

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
785 790 795 800

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met
805 810 815

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
820 825 830

Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
835 840 845

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
850 855 860

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
865 870 875 880

Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
885 890 895

Ser His His His His His His
900

<210> 267
<211> 893
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro416 (Pro186 con enlazador cent2aa central acortado)

<400> 267

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
```

325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys
370 375 380

Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg
385 390 395 400

Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly
405 410 415

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile
420 425 430

Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala
465 470 475 480

Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly
485 490 495

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Pro Gly Pro Ala Gly
500 505 510

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
515 520 525

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser
530 535 540

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
545 550 555 560

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
565 570 575

Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
580 585 590

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
595 600 605

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
610 615 620

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
625 630 635 640

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
645 650 655

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
660 665 670

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
675 680 685

Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val
690 695 700

```
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
705                 710                 715                 720

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                725                 730                 735

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr
            740                 745                 750

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
    770                 775                 780

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
785                 790                 795                 800

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                805                 810                 815

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
            820                 825                 830

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
        835                 840                 845

Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
    850                 855                 860

Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly
865                 870                 875                 880

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
                885                 890
```

<210> 268
<211> 891
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro417 (Pro186 con enlazador 4aa central acortado)

<400> 268

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
```

325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu
370 375 380

Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu
385 390 395 400

Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp
405 410 415

Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser
420 425 430

Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn
450 455 460

Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala
465 470 475 480

Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
485 490 495

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met
500 505 510

Lys Gly Leu Pro Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
515 520 525

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
530 535 540

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
545 550 555 560

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
565 570 575

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
580 585 590

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
595 600 605

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
610 615 620

Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
625 630 635 640

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
645 650 655

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
660 665 670

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
675 680 685

Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp
690 695 700

```
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
705                 710                 715                 720

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
                725                 730                 735

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
            740                 745                 750

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        755                 760                 765

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
    770                 775                 780

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
785                 790                 795                 800

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
                805                 810                 815

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
            820                 825                 830

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
        835                 840                 845

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
    850                 855                 860

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
865                 870                 875                 880

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
                885                 890
```

<210> 269
<211> 889
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro418 (Pro186 con enlazador 6aa central acortado)

<400> 269

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
```

325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu
370 375 380

Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr
385 390 395 400

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe
405 410 415

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp
420 425 430

Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
435 440 445

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser
450 455 460

Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly
465 470 475 480

Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
485 490 495

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
500 505 510

Leu Pro Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
515 520 525

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
530 535 540

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
545 550 555 560

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr
565 570 575

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
580 585 590

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
595 600 605

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
610 615 620

Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
625 630 635 640

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
645 650 655

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
660 665 670

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
675 680 685

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe
690 695 700

```
Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
705                 710                 715                 720

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
                725                 730                 735

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            740                 745                 750

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
        755                 760                 765

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
    770                 775                 780

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
785                 790                 795                 800

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                805                 810                 815

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
            820                 825                 830

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
        835                 840                 845

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    850                 855                 860

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
865                 870                 875                 880

Val Ser Ser His His His His His His
                885
```

<210> 270
<211> 885
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro420 (FL aFOLR1 h77.2/haEGFR1 heterólogo COBRA MMP9 enlazador)

<400> 270

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser
20 25 30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

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

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys
130 135 140

```
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg
145                 150                 155                 160

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys
                165                 170                 175

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe
            180                 185                 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
        195                 200                 205

Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala
    210                 215                 220

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
            260                 265                 270

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
    290                 295                 300

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
305                 310                 315                 320

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
```

325 330 335

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
340 345 350

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
370 375 380

Arg Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr
385 390 395 400

Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu
405 410 415

Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr
420 425 430

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
435 440 445

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
450 455 460

Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu
465 470 475 480

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
485 490 495

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
500 505 510

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
515 520 525

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
530 535 540

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
545 550 555 560

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
565 570 575

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
580 585 590

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
595 600 605

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
645 650 655

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
660 665 670

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
675 680 685

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
690 695 700

```
Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
705                 710                 715                 720

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
                725                 730                 735

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            740                 745                 750

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        755                 760                 765

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
    770                 775                 780

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
785                 790                 795                 800

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
                805                 810                 815

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
            820                 825                 830

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
        835                 840                 845

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
    850                 855                 860

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
865                 870                 875                 880

His His His His His
                885
```

<210> 271
<211> 885
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro421 (FL haEGFR1/aFOLR1 h77.2 heterólogo COBRA MMP9 enlazador)

<400> 271

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
```

325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met
405 410 415

Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val Ala Ile
420 425 430

Ile Asn Ser Ile Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
435 440 445

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
450 455 460

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn
465 470 475 480

Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
485 490 495

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gln
500 505 510

Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
515 520 525

Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
530 535 540

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
545 550 555 560

Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe
565 570 575

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
580 585 590

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
595 600 605

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
610 615 620

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
645 650 655

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
660 665 670

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
675 680 685

Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
690 695 700

```
Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
705                 710                 715                 720

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn
                725                 730                 735

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            740                 745                 750

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
        755                 760                 765

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
    770                 775                 780

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
785                 790                 795                 800

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
                805                 810                 815

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
            820                 825                 830

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
        835                 840                 845

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
    850                 855                 860

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
865                 870                 875                 880

His His His His His
                885
```

<210> 272
<211> 896
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético constructor - Pro429 (Pro186 Meprina/Grancima B enlazador)

<400> 272

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

```
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145                 150                 155                 160

Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
        195                 200                 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp
    210                 215                 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225                 230                 235                 240

Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
            260                 265                 270

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala
        275                 280                 285

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
    290                 295                 300

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
305                 310                 315                 320

Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
```

325 330 335

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val
370 375 380

Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu
385 390 395 400

Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met
405 410 415

Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly
420 425 430

Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
435 440 445

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
450 455 460

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
465 470 475 480

Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Gly Val Tyr
500 505 510

```
Ala Asp Ser Leu Glu Asp Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
        515                 520                 525

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
545                 550                 555                 560

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys
                565                 570                 575

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
            580                 585                 590

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
        595                 600                 605

Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly
    610                 615                 620

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                645                 650                 655

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
            660                 665                 670

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        675                 680                 685

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
    690                 695                 700
```

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
705 710 715 720

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
725 730 735

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
740 745 750

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
755 760 765

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
770 775 780

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
785 790 795 800

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
805 810 815

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
820 825 830

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
835 840 845

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
850 855 860

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
865 870 875 880

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
885 890 895