

PROTEÍNAS DE FUSIÓN MULTIESPECÍFICAS DIRIGIDAS A FACTORES ANGIOGÉNICOS E INFLAMATORIOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a proteínas de fusión multiespecíficas dirigidas a factores angiogénicos e inflamatorios. En particular, la presente invención se refiere a proteínas de fusión multiespecíficas dirigidas a la angiopoyetina-2 ("Ang-2"), ciertos miembros de la familia de factores de crecimiento endotelial vascular ("VEGF") y el receptor de interleucina-6 ("IL-6R"). Más particularmente, la presente invención se refiere a proteínas de fusión de anticuerpos multiespecíficas dirigidas a Ang-2, VEGF-A, VEGF-B, PlGF e IL-6R. La presente invención también se refiere a tales proteínas de fusión, sus usos y procesos para su producción.

[0002] Los principales componentes celulares del sistema vascular de mamíferos son el endotelio, las células musculares lisas y los pericitos. Las células endoteliales forman el revestimiento de la superficie interna de todos los vasos sanguíneos de los mamíferos y constituyen una interfaz no trombogénica entre la sangre y el tejido. Por lo tanto, la proliferación de células endoteliales es un componente importante para el desarrollo de nuevos capilares y vasos sanguíneos, lo que, a su vez, es un proceso necesario para el crecimiento y/o la regeneración de tejidos de mamíferos.

[0003] En las últimas décadas, se identificaron diversas moléculas de señalización que desempeñan funciones importantes en la angiogénesis y mayor permeabilidad vascular (fuga vascular). Estas moléculas de señalización incluyen miembros de la familia de VEGF ("miembros de la familia de VEGF"), angiopoyetinas, efrina, ligando tipo Delta 4 y ciertos miembros de la familia de interleucinas (tales como IL-3, IL-6, IL-8 e IL-17). Se ha demostrado que los miembros de la familia de VEGF de polipéptidos secretados desempeñan un papel extremadamente importante en la promoción de la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis. Una característica patológica de la angiogénesis descontrolada provocada por la sobreexpresión de VEGF es mayor permeabilidad vascular, lo que da como resultado una fuga de líquido, e hinchazón, de los tejidos circundantes. En los mamíferos, esta familia consiste en cinco factores de crecimiento relacionados que tienen una estructura de unión al receptor altamente conservada: factores de crecimiento endotelial vascular A-D ("VEGF-A", "VEGF-B", "VEGF-C" y "VEGF-D") y factor de crecimiento placentario ("PlGF"). En esta divulgación, esta familia de factores de crecimiento también se denomina familia de VEGF.

[0004] La citocina interleucina-6 ("IL-6") desempeña un papel importante en la defensa del huésped contra el estrés ambiental, tal como infecciones y lesiones. En condiciones fisiológicas, la IL-6 es apenas detectable, pero sus niveles pueden aumentar más de 100,000 veces durante la fase temprana de la inflamación. Sin embargo, no todos los casos de estimulación de IL-6 son beneficiosos. La producción persistente y desregulada de IL-6 se ha relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas. Hay evidencia de que la producción descontrolada de IL-6 en tejidos inflamados induce una producción excesiva de VEGF-A y VEGF-C.

[0005] El sistema angiopoyetina/ligandoTie/receptor tiene un papel regulador clave en la regulación de la integridad y la quiescencia vascular. Además de su papel en la angiogénesis, es un regulador importante en numerosas enfermedades, incluida la inflamación. Los miembros importantes de la familia de angiopoyetina son Ang-1 y Ang-2. La activación de Tie-2 mediada por Ang-1 es necesaria para mantener el estado de reposo quiescente del endotelio. Las funciones agonistas de Ang-1 son antagonizadas por Ang-2, que se cree que inhibe la señalización de Ang-1/Tie-2. La Ang-2 desestabiliza el endotelio quiescente y lo prepara para responder a estímulos exógenos, lo que facilita las actividades de las citocinas inflamatorias y angiogénicas. Se ha demostrado que Ang-2 promueve la acción proangiogénica de VEGF y que VEGF regula positivamente la expresión de Ang-2 en las células endoteliales.

[0006] Los factores de crecimiento de la familia de VEGF actúan a través de una familia de receptores tirosina quinasas cognados, que existen solo en la superficie de las células endoteliales vasculares, para estimular la formación de vasos sanguíneos: receptor de VEGF-1 ("VEGFR-1", también conocido como "flt-1"), receptor de VEGF-2 ("VEGFR-2", también conocido como "KDR" en seres humanos y "flk-1" en ratones), receptor de VEGF-3 ("VEGFR-3", también conocido como "flt-4").

[0007] VEGF-A (también denominado a veces simplemente VEGF) surgió como el miembro más importante de esta familia de factores de crecimiento. El VEGF-A humano se expresa en una variedad de tejidos como múltiples formas homodímeras (121, 145, 165, 183, 189 y 206 aminoácidos por monómero), en donde cada forma surge como resultado del empalme alternativo de un único transcrito de ARN.

[0008] Dado que los VEGF promueven la proliferación de células endoteliales vasculares y la angiogénesis, pueden ser útiles para el tratamiento terapéutico de

numerosas afecciones en las que una actividad promotora del crecimiento en las células endoteliales vasculares es beneficiosamente importante; por ejemplo, en el tratamiento de úlceras, lesiones vasculares e infarto de miocardio.

[0009] Por el contrario, si bien la proliferación endotelial vascular es deseable en ciertas circunstancias, la proliferación endotelial vascular y la angiogénesis también son componentes indeseables de una variedad de enfermedades y trastornos, que incluye crecimiento y metástasis de tumores, artritis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, retinopatía diabética, fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular, degeneración macular neovascular relacionada con la edad, hemangiomas, rechazo inmunológico del tejido corneal trasplantado y otros tejidos, e inflamación crónica. En individuos que padecen cualquiera de estos trastornos, sería deseable inhibir, o al menos reducir sustancialmente, la actividad proliferante endotelial de los factores angiogénicos mencionados anteriormente.

[0010] Cada uno de los receptores de tirosina quinasa flt-1, KDR y flt-4 tiene siete dominios extracelulares similares a inmunoglobulinas ("similares a Ig") que están disponibles para la unión al ligando, un dominio transmembrana que sirve para anclar el receptor en la superficie de las células en las que se expresa y un dominio de tirosina quinasa catalítico intracelular. Flt-1 se une a VEGF-A, VEGF-B y PlGF. KDR se une a VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Flt-4 se une a VEGF-C y VEGF-D.

[0011] En vista de la función de los factores de crecimiento de la familia de VEGF en la proliferación endotelial vascular y la angiogénesis, y la función que estos procesos cumplen en muchas enfermedades y trastornos diferentes, se desarrollaron tratamientos que se dirigen al control de estos factores de crecimiento. Sin embargo, el tratamiento anti-VEGF por sí solo no pudo bloquear completamente la progresión de las enfermedades angiogénicas.

[0012] Por lo tanto, es deseable disponer de un medio farmacológico para reducir o inhibir de forma más completa una o más de las actividades biológicas de estos factores de crecimiento en pacientes cuyas afecciones patológicas tienen su raíz en angiogénesis aberrante. También es deseable disponer de un medio farmacológico para mejorar el tratamiento o control de las afecciones patológicas que tienen su origen en la angiogénesis aberrante.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0013] Como se usa en la presente, el término "control" también incluye reducción, alivio, mejora o prevención.

[0014] En general, la presente invención proporciona proteínas quiméricas o de fusión multiespecíficas, métodos para producirlas y composiciones que las comprenden, y métodos para tratar o controlar al menos una afección patológica en un sujeto, cuya afección tiene etiología en la angiogénesis aberrante, mayor permeabilidad vascular (fuga vascular) e inflamación. En esta divulgación, una "proteína de fusión" puede denominarse "proteína quimérica" por su inclusión de componentes de diferentes orígenes.

[0015] En particular, una proteína de fusión multiespecífica de la presente invención comprende una unidad de unión a Ang-2, una unidad de unión a IL-6R y una unidad de unión a VEGF. Una unidad de unión a Ang-2 es un polipéptido o proteína que es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a Ang-2. Una unidad de unión a IL-6R es un polipéptido o proteína que es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a IL-6R. Una unidad de unión a VEGF es un polipéptido o proteína que es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a uno o más miembros de la familia de VEGF.

[0016] En un aspecto, tal proteína de fusión multiespecífica es una proteína de fusión de anticuerpos multiespecífica.

[0017] En otro aspecto, tal proteína de fusión de anticuerpos multiespecífica es una proteína de fusión trispecífica.

[0018] En otro aspecto más, la presente invención proporciona proteínas quiméricas o de fusión de anticuerpos trispecíficas, o fragmentos de unión a antígeno o dominios de unión a antígeno de estos que son capaces de unirse sustancialmente a Ang-2, IL-6R (incluso la forma unida a la membrana o soluble de IL-6R), y uno o más miembros de la familia de VEGF; por lo tanto, reducen o inhiben simultáneamente la transducción de la señalización de Ang-2, IL-6 y miembros de la familia de VEGF.

[0019] En aun otro aspecto, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende unidades de unión a Ang-2, IL-6R y VEGF que están ligadas entre sí. Tales unidades de unión comprenden, consisten en o consisten esencialmente en dominios o porciones de unión a antígeno que se dirigen a Ang-2, IL-6R y uno o más miembros de la familia de VEGF.

[0020] En otro aspecto más, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende una unidad de unión a VEGF/IL-6R que comprende una unidad de unión a VEGF ligada a una unidad de unión a IL-6R y una unidad de unión a Ang-2 ligada a la unidad de unión a VEGF/IL-6R.

[0021] La presente invención también proporciona un fragmento o dominio de unión a antígeno de tales proteínas de fusión.

[0022] En un aspecto, la unidad de unión a IL-6R comprende un anticuerpo IL-6R.

[0023] En otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende un anticuerpo contra IL-6R, ligado a una unidad de unión a Ang-2 y una unidad de unión a VEGF. En aun otro aspecto, una unidad de unión a Ang-2 comprende un anticuerpo o un polipéptido biológicamente activo que es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a Ang-2. En la presente divulgación, el término "anticuerpo" abarca, entre otros, anticuerpos de longitud completa, anticuerpos monocatenarios F_V (scF_V), anticuerpos Fab, anticuerpos Fab', anticuerpos $(Fab')_2$, anticuerpos de dominio único (sdAb, también denominados nanocuerpos), minicuerpos, maxicuerpos, diacuerpos y pepticuerpos.

[0024] En otro aspecto más, una unidad de unión a VEGF incluida en una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica comprende un dominio similar a Ig seleccionado del grupo que consiste en dominios similares a Ig de uno o más receptores de VEGF. En un aspecto, los miembros de la familia de VEGF que se unen a tal unidad de unión a VEGF incluyen VEGF-A, VEGF-B y PlGF. En otro aspecto, tales miembros de la familia son VEGF-A, VEGF-B y PlGF. Por lo tanto, en un aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede considerarse al menos como un constructo trispecífico que puede unirse a tres tipos distintos de ligandos que están involucrados en la angiogénesis patológica y la fuga vascular. En un aspecto, dicha unidad de unión a VEGF comprende una pluralidad de dominios similares a Ig de uno o más receptores de VEGF. En algunas formas de realización, la unidad de unión a VEGF comprende una pluralidad de dominios similares a Ig de los receptores de VEGF 1 y 2 ("VEGFR-1" y "VEGFR-2"). En algunas otras formas de realización, dicha unidad de unión a VEGF comprende el dominio similar a Ig (dominio extracelular) 2, o sustancialmente el dominio similar a Ig 2, de VEGFR-1 ("VEGFR-1-D2") y el dominio similar a Ig 3, o sustancialmente el dominio 3, de VEGFR-2 ("VEGFR-2-D3"). En algunas otras formas de realización más, la unidad de unión a VEGF comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3 ligados a un

dominio Fc de IgG1.

[0025] En otro aspecto más, dicha IL-6R es IL-6R humana, dicha Ang-2 es Ang-2 humana, y dichos VEGFR-1 y VEGFR-2 son VEGFR-1 y VEGFR-2 humanos.

[0026] En otro aspecto más, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos de la presente invención, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este, comprende un anticuerpo contra IL-6R ligado a una unidad de unión a Ang-2 y una unidad de unión a VEGF, en donde el anticuerpo contra IL-6R comprende un anticuerpo de longitud completa o un sdAb dirigido contra IL-6R.

[0027] En un aspecto, la unidad de unión a Ang-2 comprende un sdAb o un polipéptido biológicamente activo dirigido contra Ang-2.

[0028] En aun otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende un dominio Fc de IgG1 humana.

[0029] En otro aspecto más, dicha unidad de unión a VEGF comprende VEGFR-1-D2 humano ligado a VEGFR-2-D3 humano.

[0030] En aun otro aspecto, dicha unidad de unión a VEGF comprende: (a) VEGFR-1-D2 humano; (b) VEGFR-2-D3 humano; y (c) un dominio Fc de IgG1; en donde VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3 están ligados en serie. En algunas formas de realización, el extremo C de VEGFR-2-D3 está ligado al extremo N del dominio Fc. En otras formas de realización, el extremo C de VEGFR-1-D2 está ligado al extremo N del dominio Fc.

[0031] En aun otro aspecto, un sdAb contra Ang-2 o IL-6R, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este, comprende la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo de la cadena pesada contra Ang-2 o IL-6R. Tal sdAb puede unirse específicamente a Ang-2 o IL-6R sin requerir una región variable complementaria como en una molécula de inmunoglobulina de cuatro cadenas convencional.

[0032] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos.

[0033] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un vector que comprende dicha molécula de ácido nucleico, incluso un vector de expresión que comprende dicha molécula de ácido nucleico ligada operativamente a una secuencia de control de expresión. Como se usa en la presente, la frase "ligado operativamente" se

refiere a componentes de un constructo que se colocan en una relación funcional entre sí y cada componente conserva su función. Un ácido nucleico está "ligado operativamente" cuando se coloca en una relación funcional con otra secuencia de ácidos nucleicos. Por ejemplo, el ADN para una presecuencia o un líder secretor está "ligado operativamente" al ADN que codifica un polipéptido si se expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está ligado operativamente a una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión al ribosoma está ligado operativamente a una secuencia codificante si se coloca de modo que facilite la traducción.

[0034] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un sistema huésped-vector para la producción de dicha proteína quimérica o de fusión de anticuerpos que comprende el vector de expresión en una célula huésped adecuada.

[0035] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos, cuyo método comprende: (a) cultivar células del sistema huésped-vector en condiciones que permitan la producción de la proteína quimérica o de fusión de anticuerpos; y (b) recuperar la proteína quimérica o de fusión de anticuerpos así producida. Tal método puede comprender además la purificación de la proteína quimérica o de fusión de anticuerpos.

[0036] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para tratar o controlar, o una composición para su uso para tratar o controlar, al menos una enfermedad, afección o trastorno, en un sujeto, que tiene etiología en una afección seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis aberrante, fuga vascular, inflamación y combinaciones de estas.

[0037] En ciertas formas de realización, tal enfermedad, afección o trastorno es una enfermedad, afección o trastorno ocular. En ciertas otras formas de realización, tal enfermedad, afección o trastorno implica crecimiento tumoral y metástasis. En otras formas de realización, tal enfermedad, afección o trastorno es artritis reumatoide, psoriasis o aterosclerosis.

[0038] Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

[0039] La figura 1 muestra un diagrama esquemático de la primera forma de realización de la presente invención.

[0040] La figura 2 muestra un diagrama esquemático de la segunda forma de realización de la presente invención.

[0041] La figura 3 muestra diagramas esquemáticos de la tercera forma de realización de la presente invención.

[0042] La figura 4 muestra diagramas esquemáticos de la cuarta forma de realización de la presente invención.

[0043] Las figuras 5A y B muestran la pureza de las proteínas de fusión de anticuerpos EB-105BI-7CA y EB-105BIc1, como lo muestran los cromatogramas de SEC-HPLC.

[0044] Las figuras 6A-C muestran la afinidad de unión mediante ELISA de las proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención para VEGF-A₁₆₅ humano.

[0045] La figura 7 muestra la afinidad de unión mediante ELISA de algunas proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención para VEGF-B₁₆₇ humano.

[0046] Las figuras 8A y B muestran la afinidad de unión mediante ELISA de algunas proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención para PlGF humano.

[0047] Las figuras 9A-C muestran la afinidad de unión mediante ELISA de algunas proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención para IL-6R humana.

[0048] Las figuras 10A-C muestran la afinidad de unión mediante ELISA de algunas proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención para Ang-2 humana.

[0049] La figura 11 muestra la afinidad de unión mediante ELISA de algunas proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención, nesvacumab y faricimab para Ang-1 humana.

[0050] Las figuras 12A-C muestran la inhibición de señalización de VEGFR-2 mediada por VEGF-A₁₆₅ mediante proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención.

[0051] Las figuras 13A y B muestran la inhibición de la interacción Ang-2/Tie-2 por

las proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención, nesvacumab y faricimab.

[0052] Las figuras 14A y B muestran la inhibición de la interacción Ang-1/Tie-2 por las proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención y nesvacumab.

[0053] Las figuras 15A y B muestran el bloqueo de la unión de IL-6 a IL-6R por las proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención, tocilizumab y vobarilizumab.

[0054] La figura 16 muestra el efecto de la proteína de fusión B21138002 en la inhibición de la fuga vascular de la neovascularización prerretiniana (PRN) inducida por ácido DL- α -aminoadípico (DL-AAA) en conejos holandeses con cinturón.

[0055] La figura 17 muestra un análisis cuantitativo de la fuga vascular después de inyecciones intravítreas (IVT) de B21138002, aflibercept (Eylea) y faricimab en PRN inducida por DL-AAA en conejos holandeses con cinturón.

[0056] La figura 18 muestra el efecto de B21138002, aflibercept y faricimab en la inhibición de la fuga vascular de la neovascularización coroidea inducida por láser (CNV) en monos.

[0057] La figura 19 muestra un análisis cuantitativo de los cambios en las lesiones de CNV de grado IV después de las inyecciones IVT de B21138002, aflibercept y faricimab.

[0058] La figura 20 muestra un análisis cuantitativo de la fuga vascular en CNV inducida por láser en monos después de inyecciones IVT de B21138002, aflibercept y faricimab.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0059] Los términos "proteína", "polipéptido" y "péptido" se usan de manera indistinta en la presente para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos.

[0060] En general, la presente invención proporciona una proteína quimérica o de fusión multiespecífica, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de esta que es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a Ang-2, IL-6R y uno o más miembros de la familia de VEGF; lo que reduce o inhibe la transducción de la señalización de Ang-2, IL-6 y miembros de la familia de VEGF.

[0061] En un aspecto, la proteína quimérica o de fusión multiespecífica es una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos.

[0062] En esta divulgación, la expresión "proteína de fusión de anticuerpos" puede usarse en lugar de "proteína quimérica o de fusión de anticuerpos".

[0063] En un aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos o un fragmento de unión a antígeno de esta es una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a Ang-2, IL-6R (tanto soluble como unida a la membrana) y uno o más miembros de la familia de VEGF; lo que reduce o inhibe la transducción de señalización de Ang-2, IL-6 y miembros de la familia de VEGF.

[0064] En otro aspecto, una proteína quimérica o de fusión multiespecífica de la presente invención comprende unidades de unión que se dirigen a Ang-2, IL-6R y uno o más miembros de la familia de VEGF, y están ligadas entre sí. Tales unidades de unión comprenden, consisten en o consisten esencialmente en dominios o porciones de unión a antígeno que se dirigen a Ang-2, IL-6R y uno o más miembros de la familia de VEGF. En aun otro aspecto, tal proteína quimérica o de fusión multiespecífica es una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos trispecífica.

[0065] En otro aspecto más, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención no se une a Ang-1. En otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención tiene una afinidad a Ang-1 que es menor que alrededor de 10^{-3} veces la afinidad a Ang-2.

[0066] En otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende un anticuerpo contra IL-6R, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este, ligado a una unidad de unión a Ang-2 y una unidad de unión a VEGF.

[0067] En algunas formas de realización, al menos una de la unidad de unión a VEGF y la unidad de unión a Ang-2 está ligada directamente al anticuerpo contra IL-6R, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este.

[0068] En algunas otras formas de realización, una de la unidad de unión a VEGF y la unidad de unión a Ang-2 está ligada al anticuerpo contra IL-6R, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este a través de un polipéptido intermediario. Tal polipéptido intermediario puede comprender un dominio Fc de IgG1.

[0069] En aun otro aspecto, la unidad de unión a Ang-2 comprende un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo contra Ang-2, o un péptido biológicamente activo que se une a, o se une sustancialmente a, Ang-2.

[0070] En otro aspecto más, la unidad de unión a VEGF incluida en una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica comprende un dominio similar a Ig seleccionado del grupo que consiste en dominios similares a Ig de uno o más receptores de VEGF. Una unidad de unión a VEGF se une, o se une sustancialmente, a al menos uno de los miembros de la familia de VEGF. En un aspecto, tales miembros de la familia de VEGF incluyen VEGF-A, VEGF-B y PlGF. En otro aspecto, tales miembros de la familia son VEGF-A, VEGF-B y PlGF. Por lo tanto, en un aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede considerarse al menos como un constructo triespecífico que puede unirse a tres tipos distintos de ligandos que están involucrados en la angiogénesis patológica y la fuga vascular. En un aspecto, dicha unidad de unión a VEGF comprende una pluralidad de dominios similares a Ig de uno o más receptores de VEGF. En algunas formas de realización, dicha unidad de unión a VEGF comprende una pluralidad de dominios similares a Ig de VEGFR-1 y VEGFR-2. En algunas otras formas de realización, dicha unidad de unión a VEGF comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3.

[0071] En otro aspecto más, dicha IL-6R es IL-6R humana, dicha Ang-2 es Ang-2 humana, y dichos VEGFR-1 y VEGFR-2 son VEGFR-1 y VEGFR-2 humanos.

[0072] En otro aspecto más, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos de la presente invención, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este, comprende un anticuerpo contra IL-6R ligado a una unidad de unión a Ang-2 y una unidad de unión a VEGF; en donde el anticuerpo contra IL-6R comprende un anticuerpo de longitud completa, un fragmento de unión a IL-6R de este o un sdAb dirigido contra IL-6R. En algunas formas de realización, un fragmento de anticuerpo de unión a IL-6R comprende regiones determinantes de complementariedad ("CDR") de la cadena pesada y la cadena liviana de un anticuerpo IL-6R. En algunas otras formas de realización, un fragmento de anticuerpo de unión a IL-6R comprende menos de todas las CDR de la cadena pesada y la cadena liviana de un anticuerpo IL-6R.

[0073] En un aspecto, la unidad de unión que se dirige a Ang-2 comprende un sdAb o un polipéptido biológicamente activo dirigido contra Ang-2.

[0074] En aun otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la presente invención comprende un dominio Fc de IgG1 humana.

[0075] En otro aspecto más, dicha unidad de unión a VEGF comprende VEGFR-1-D2 humano ligado a VEGFR-2-D3 humano, directamente o a través de un ligador peptídico. Tal ligador peptídico, cuando se usa, es preferentemente un ligador peptídico corto, tal como uno que tenga menos de 20 residuos de aminoácidos. Los ligadores peptídicos son conocidos en la técnica, tales como los péptidos que comprenden residuos de glicina, serina y/o treonina. Los ligadores peptídicos comunes comprenden secuencias cortas de residuos de glicina y serina. Las secuencias de aminoácidos de VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3 humanos se muestran a continuación como SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2.

[0076] En aun otro aspecto, dicha unidad de unión a VEGF comprende: (a) VEGFR-1-D2 humano; (b) VEGFR-2-D3 humano; y (c) un dominio Fc de IgG1; en donde VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3 están ligados en serie. En algunas formas de realización, el extremo C de VEGFR-2-D3 está ligado al extremo N del dominio Fc. En otras formas de realización, el extremo C de VEGFR-1-D2 está ligado al extremo N del dominio Fc. La secuencia de aminoácidos de dominio Fc de IgG1 humana se muestra a continuación como SEQ ID NO: 3.

[0077] En aun otro aspecto, un sdAb contra Ang-2 o IL-6R, o un fragmento o dominio de unión a antígeno de este, comprende la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo de la cadena pesada (VHH) contra Ang-2 o IL-6R. Tal sdAb puede unirse específicamente a Ang-2 o IL-6R sin requerir una región variable complementaria como en una molécula de inmunoglobulina de cuatro cadenas convencional. Un sdAb dirigido contra Ang-2 a veces se denomina en la presente "sdAb de Ang-2". Un sdAb dirigido contra IL-6R a veces se denomina en la presente "sdAb de IL-6R".

[0078] Como se divulga en la presente, un "fragmento o dominio de unión a antígeno" de un anticuerpo se refiere a un fragmento o porción de tal anticuerpo, cuyo fragmento o porción es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, al antígeno. En una forma de realización, un fragmento o dominio de unión a antígeno de tal anticuerpo comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un dominio variable de la cadena pesada (VH) de tal anticuerpo.

[0079] Un sdAb dirigido contra Ang-2 o IL-6R incluido en algunas formas de realización de la presente invención consiste en tres CDR de una cadena pesada de anticuerpo, donde cada CDR está flanqueada por dominios de marco. Tal sdAb carece del dominio CH1 de la cadena pesada de anticuerpo. A pesar de poseer solo tres CDR,

los sdAb muestran una afinidad de unión al antígeno equivalente y otras funciones efectoras en comparación con los anticuerpos convencionales que comprenden seis CDR (tres CDR de la cadena pesada y tres CDR de la cadena liviana). Los anticuerpos de dominio único se describen, por ejemplo, en Bathula *et al. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, Vol. 36, N.º 2, 109-122 (2021).

[0080] Un sdAb dirigido contra Ang-2 o IL-6R incluido en formas de realización de la presente invención es capaz de unirse a su ligando correspondiente (Ang-2 o IL-6R) con una constante de disociación de equilibrio (K_D) en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización, el sdAb contra Ang-2 o IL-6R es capaz de unirse a su ligando correspondiente con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-7} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas otras formas de realización, el sdAb contra Ang-2 o IL-6R es capaz de unirse a su ligando correspondiente con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización más, el sdAb contra Ang-2 o IL-6R es capaz de unirse a su ligando correspondiente con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-9} M a alrededor de 1×10^{-12} M.

PRIMERA FORMA DE REALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN TRIESPECÍFICAS DE LA PRESENTE INVENCION

[0081] En un aspecto, una primera forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende: (a) una unidad de unión a IL-6R que comprende un anticuerpo contra IL6-R ("anticuerpo IL-6R") que comprende una cadena pesada y una cadena liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados entre sí en serie; y (c) un polipéptido capaz de unirse a Ang-2 ("polipéptido de unión a Ang-2"); en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N de la cadena liviana del anticuerpo IL-6R; y un extremo C de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R está ligado a un extremo N del polipéptido de unión a Ang-2. Ver la figura 1. Alternativamente, el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo N de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R. En un aspecto, el extremo C de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R es el extremo C del dominio Fc de una IgG1.

[0082] En otro aspecto, la unidad de unión a IL-6R de la primera forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende: (1) la CDR1, CDR2 y CDR3 de una cadena pesada de un anticuerpo IL-6R ligado a al menos

una de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana del anticuerpo IL-6R.

[0083] Se pueden usar ligadores flexibles que tienen diversas longitudes para ligar un polipéptido de unión a Ang-2 al extremo C del dominio Fc de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R. Ejemplos no limitativos de ligadores peptídicos pueden ser aquellos que incluyen o consisten en un motivo de (GGGGS)_x (x=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10). Ejemplos específicos de tales ligadores flexibles son GGGGSGGGGSGGGGS, GGGGSGGGGS y GGGGSGGGGS.

[0084] Las secuencias de aminoácidos divulgadas o reivindicadas en la presente también abarcan sustituciones de aminoácidos conservadoras en estas secuencias, que generalmente no alteran la actividad biológica de las proteínas o péptidos. Las sustituciones que se producen más comúnmente son Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu y Asp/Gly, en ambas direcciones.

[0085] Ejemplos no limitativos de un anticuerpo IL-6R son tocilizumab (descrito en, por ejemplo, las patentes estadounidenses 10.323.095; 7.479.543; y 5.795.965), sarilumab (descrito en, por ejemplo, la patente estadounidense 7.582.298) y satralizumab (descrito en, por ejemplo, la patente estadounidense 8.562.991). Las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas y livianas de tocilizumab se muestran en SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 5. Se divulgan ejemplos no limitativos adicionales de anticuerpos IL-6R en las patentes estadounidenses 8.753.634 (de Apexigen, Inc.) y 8.748.581 (de Ablynx NV). Las patentes anteriores se incorporan en la presente por referencia en la medida de la divulgación de los anticuerpos IL-6R.

[0086] Se muestran ejemplos no limitativos de péptidos que se unen a Ang-2 en SEQ ID NO: 6 a SEQ ID NO: 11. Otros polipéptidos de unión a Ang-2 que pueden usarse para construir una proteína de fusión de la primera forma de realización se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 7.138.370 y 7.205.275, que se incorporan en la presente por referencia en la medida de la divulgación de los polipéptidos de unión a Ang-2.

[0087] Se construyeron nueve proteínas de fusión triespecíficas (denominadas EB-105BI-7CA, EB-105BI-7CB, EB-105BI-10C, EB-105BI-15CA, EB-105BI-15CB, EB-105BI-21C, EB-105BI-Con4C, EB-105BI-Con4-40CA y EB-105BI-Con4-40CB). Cada proteína de fusión comprende: (a) tocilizumab (un anticuerpo IL-6R) que comprende una cadena

pesada y una cadena liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie en ese orden; y (c) un polipéptido de unión a Ang-2 seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6 a SEQ ID NO: 11; en donde el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo N de la cadena liviana de tocilizumab; y el extremo C de la cadena pesada de tocilizumab está ligado al extremo N del polipéptido de unión a Ang-2.

[0088] Las secuencias completas de la cadena pesada y la cadena liviana de cada una de estas proteínas de fusión se divulgan en SEQ ID NO: 12 a SEQ ID NO: 29.

[0089] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas que tengan las mismas unidades de unión, en donde el extremo C de la unidad de unión a VEGF esté ligado al extremo N de la cadena pesada de tocilizumab.

[0090] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la primera forma de realización, en donde el anticuerpo IL-6R comprende sarilumab o satralizumab.

[0091] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la primera forma de realización, en donde la unidad de unión a IL-6R comprende: (1) la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada ("HCCDR1", "HCCDR2" y "HCCDR3") de tocilizumab (mostradas como SEQ ID NO: 63, 64 y 65, respectivamente) ligadas a al menos una de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana ("LCCDR1", "LCCDR2" y "LCCDR3") de tocilizumab (mostradas como SEQ ID NO: 66, 67 y 68, respectivamente).

[0092] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la primera forma de realización, en donde la unidad de unión a IL-6R comprende: (1) la HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 de sarilumab o satralizumab ligadas a al menos una de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 de sarilumab o satralizumab.

SEGUNDA FORMA DE REALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN TRIESPECÍFICAS DE LA PRESENTE INVENCION

[0093] En un aspecto, una segunda forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende: (a) una unidad de unión a IL-6R que comprende un anticuerpo IL-6R que comprende una cadena pesada y una cadena

liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; y (c) un sdAb (VHH) dirigido contra Ang-2 ("sdAb de Ang-2"); en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N de la cadena liviana del anticuerpo IL-6R; y un extremo C de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R está ligado a un extremo N del sdAb de Ang-2. Ver la figura 2. Alternativamente, el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo N de la cadena pesada del anticuerpo IL-6R.

[0094] En otro aspecto, la unidad de unión a IL-6R comprende: (1) la CDR1, CDR2 y CDR3 de una cadena pesada de un anticuerpo IL-6R ligado a al menos uno de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena liviana del anticuerpo IL-6R.

[0095] Uno de los ligadores flexibles divulgados anteriormente en la presente se puede usar para ligar el extremo N del sdAb de Ang-2 al extremo C del dominio Fc del anticuerpo IL-6R.

[0096] Ejemplos no limitativos de anticuerpos IL-6R se divulgaron anteriormente en la presente.

[0097] Los presentes inventores generaron sdAb de Ang-2 en un programa de descubrimiento, cuyas secuencias de aminoácidos de ocho de ellos se muestran en SEQ ID NO: 30 a SEQ ID NO: 37. Otros sdAb de Ang-2 que pueden usarse para construir una proteína de fusión de la segunda forma de realización se divulgan, por ejemplo, en la patente estadounidense 9.527.925 (de Boehringer Ingelheim GmbH), que se incorpora en la presente por referencia en la medida de la divulgación de los sdAb de Ang-2.

[0098] Se construyeron proteínas de fusión triespecíficas de la segunda forma de realización. Cada proteína de fusión comprende: (a) tocilizumab (un anticuerpo IL-6R) que comprende una cadena pesada y una cadena liviana; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie en ese orden; y (c) un sdAb de Ang-2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 30 a SEQ ID NO: 37; en donde el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo N de la cadena liviana de tocilizumab; y el extremo C de la cadena pesada de tocilizumab está ligado al extremo N del sdAb de Ang-2.

[0099] Se construyeron dos de tales proteínas de fusión (denominadas EB-105BI-c1 y EB-105BI-c2) que comprenden sdAb de Ang-2 que tienen SEQ ID NO: 31 y SEQ ID

NO: 32, respectivamente.

[00100] Las secuencias de aminoácidos completas de las cadenas pesadas y livianas de EB-105BI-c1 y EB-105BI-c2 se muestran en SEQ ID NO: 38 a SEQ ID NO: 41.

[00101] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la segunda forma realización, en donde el anticuerpo IL-6R comprende sarilumab o satralizumab.

[00102] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la segunda forma de realización, en donde la unidad de unión a IL-6R comprende: (1) la HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 de tocilizumab ligadas a al menos una de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 de tocilizumab.

[00103] Se pueden construir otras proteínas de fusión triespecíficas de la segunda forma de realización, en donde la unidad de unión a IL-6R comprende: (1) la HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 de sarilumab o satralizumab ligadas a al menos una de CH2 y CH3 del dominio Fc de IgG1; y (2) la LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 de sarilumab o satralizumab.

TERCERA FORMA DE REALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

[00104] En un aspecto, una tercera forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb dirigido contra IL-6R ("sdAb de IL-6R"); (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un polipéptido de unión a Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del polipéptido de unión a Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc. Ver la figura 3A. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R directamente o a través de un ligador flexible. El extremo N del polipéptido de unión a Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc directamente o a través de un ligador flexible. Se pueden usar los ligadores flexibles divulgados en la presente anteriormente, u otros ligadores flexibles conocidos en la técnica.

[00105] En otro aspecto, una tercera forma de realización de las proteínas de fusión

triespecíficas de la presente invención comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un polipéptido de unión a Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del polipéptido Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc. Ver la figura 3B. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del polipéptido de unión a Ang-2 directamente o a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc directamente o a través de un ligador flexible. Se pueden usar los ligadores flexibles divulgados en la presente.

[00106] Los sdAb de IL-6R incluidos en los dos polipéptidos de fusión pueden ser iguales o diferentes. Los polipéptidos de unión a Ang-2 incluidos en los dos polipéptidos de fusión pueden ser iguales o diferentes.

[00107] Los polipéptidos Ang-2 divulgados en la presente anteriormente, que incluyen SEQ ID NO: 6 a SEQ ID NO: 11, se pueden usar para construir una proteína de fusión de la tercera forma de realización.

[00108] Los presentes inventores generaron sdAb de IL-6R en un programa de descubrimiento, cuyas secuencias de aminoácidos de quince de ellos se muestran en SEQ ID NO: 42 a SEQ ID NO: 56. Otros sdAb de IL-6R que pueden usarse para construir una proteína de fusión de la tercera forma de realización se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 10.618.964 (cedida a Ablynx NV); 8.753.634 (cedida a Apexigen, Inc.); y 8.748.581 (cedida a Ablynx NV), que se incorporan en la presente por referencia en la medida de la divulgación de los sdAb de IL-6R.

[00109] Se construyeron dos proteínas de fusión triespecíficas (denominadas EB-105Bld1 y EB-105Bld3) de la tercera forma de realización. La proteína de fusión comprende dos polipéptidos de fusión, donde cada uno comprende: (a) sdAb de IL-6R que tiene SEQ ID NO: 42 (incluido en EB-105Bld1) o SEQ ID NO: 44 (incluido en EB-105Bld3); (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 (SEQ ID NO: 1) y VEGFR-2-D3 (SEQ ID NO: 2), ligados en serie; (c) polipéptido de unión a Ang-2 que tiene SEQ ID NO: 6; y (d) un dominio Fc de IgG1 (SEQ ID NO: 3); en donde el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N

del polipéptido de unión a Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R a través de un ligador flexible. El extremo N del polipéptido de unión a Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc a través de un ligador flexible.

[00110] Las secuencias de aminoácidos completas de las proteínas de fusión de anticuerpos EB-105Bld1 y EB-105Bld3 se muestran en SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 58, respectivamente.

[00111] Se construyeron dos proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención (denominadas EB-105Bld2 y EB-105Bld4). La proteína de fusión comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) sdAb de IL-6R que tiene SEQ ID NO: 42 (incluido en EB-105Bld2) o SEQ ID NO: 44 (incluido en EB-105Bld4); (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 (SEQ ID NO: 1) y VEGFR-2-D3 (SEQ ID NO: 2), ligados en serie; (c) polipéptido de unión a Ang-2 que tiene SEQ ID NO: 6; y (d) un dominio Fc de IgG1 (SEQ ID NO: 3); en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del polipéptido Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del polipéptido de unión a Ang-2 a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc a través de un ligador flexible.

[00112] Las secuencias de aminoácidos completas de las proteínas de fusión de anticuerpos EB-105Bld2 y EB-105Bld4 se muestran en SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 60, respectivamente.

CUARTA FORMA DE REALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

[00113] En un aspecto, una cuarta forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un sdAb de Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al

extremo C del sdAb de Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc. Ver la figura 4A. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de Ang-2 directamente o a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc directamente o a través de un ligador flexible. Se pueden usar los ligadores flexibles divulgados en la presente anteriormente, u otros ligadores flexibles conocidos en la técnica.

[00114] En otro aspecto, una cuarta forma de realización de las proteínas de fusión triespecíficas de la presente invención comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) un sdAb de IL-6R; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie; (c) un sdAb de Ang-2; y (d) un dominio Fc de IgG1; en donde un extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc. Ver la figura 4B. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R directamente o a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc directamente o a través de un ligador flexible. Se pueden usar los ligadores flexibles divulgados en la presente anteriormente.

[00115] Los sdAb de IL-6R incluidos en los dos polipéptidos de fusión pueden ser iguales o diferentes. Los sdAb de Ang-2 incluidos en los dos polipéptidos de fusión pueden ser iguales o diferentes.

[00116] Los sdAb de Ang-2 divulgados en la presente anteriormente, que incluyen SEQ ID NO: 30 a SEQ ID NO: 37, se pueden usar para construir una proteína de fusión de la cuarta forma de realización.

[00117] Los sdAb de IL-6R divulgados en la presente anteriormente, que incluyen SEQ ID NO: 42 a SEQ ID NO: 56, se pueden usar para construir una proteína de fusión de la cuarta forma de realización.

[00118] Se construyó una proteína de fusión triespecífica de la cuarta forma de realización (denominada EB-105Ble1). La proteína de fusión comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) sdAb de IL-6R que tiene SEQ ID NO: 42; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 (SEQ ID NO: 1) y VEGFR-2-D3 (SEQ ID NO: 2), ligados en serie; (c) sdAb de Ang-2 que tiene SEQ ID NO: 31; y (d) un dominio Fc de IgG1 (SEQ ID NO: 3); en donde el extremo C de la unidad

de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de Ang-2, y el extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de Ang-2 a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de IL-6R está ligado al extremo C del dominio Fc a través de un ligador flexible.

[00119] La secuencia de aminoácidos completa de la proteína de fusión de anticuerpos EB-105Ble1 se muestra en SEC ID NO: 61.

[00120] Se construyó otra proteína de fusión trispecífica de la cuarta forma de realización (denominada EB-105Ble2). La proteína de fusión comprende dos polipéptidos de fusión, cada uno de los cuales comprende: (a) sdAb de IL-6R que tiene SEQ ID NO: 42; (b) una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 (SEQ ID NO: 1) y VEGFR-2-D3 (SEQ ID NO: 2), ligados en serie; (c) sdAb de Ang-2 que tiene SEQ ID NO: 31; y (d) un dominio Fc de IgG1 (SEQ ID NO: 3); en donde el extremo C de la unidad de unión a VEGF está ligado a un extremo N del dominio Fc, el extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R, y el extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc. El extremo N de la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo C del sdAb de IL-6R a través de un ligador flexible. El extremo N del sdAb de Ang-2 está ligado al extremo C del dominio Fc a través de un ligador flexible.

[00121] La secuencia de aminoácidos completa de la proteína de fusión de anticuerpos EB-105Ble2 se muestra en SEC ID NO: 62.

[00122] Una unidad de unión a IL-6R incluida en una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención es capaz de unirse a IL-6R con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-7} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas otras formas de realización, dicha K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización más, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-9} M a alrededor de 1×10^{-12} M. Como resultado, dicha proteína de fusión de anticuerpos inhibe sustancialmente la actividad biológica de IL-6R en la promoción de la angiogénesis y la inflamación; lo que controla una afección patológica que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la inflamación.

[00123] Una unidad de unión a Ang-2 incluida en una proteína de fusión de

anticuerpos triespecífica de la presente invención es capaz de unirse a Ang-2 con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-7} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas otras formas de realización, dicha K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización más, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-9} M a alrededor de 1×10^{-12} M. Como resultado, dicha proteína de fusión de anticuerpos inhibe sustancialmente la actividad biológica de Ang-2 en la promoción de la angiogénesis y la mayor permeabilidad vascular; lo que controla una afección patológica que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la inflamación.

[00124] Una unidad de unión a VEGF incluida en una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la presente invención es capaz de unirse al menos a uno de VEGF-A, VEGF-B y PIGF con K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-7} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas otras formas de realización, dicha K_D en el rango de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M. En algunas otras formas de realización más, dicha K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-9} M a alrededor de 1×10^{-12} M. Como resultado, dicha proteína de fusión de anticuerpos inhibe sustancialmente la actividad biológica de dicho al menos uno de dichos miembros de la familia de VEGF en la promoción de la angiogénesis; lo que controla una afección patológica que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la fuga vascular.

[00125] En algunas formas de realización, la presente invención también proporciona un constructo de unión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en una pluralidad de proteínas quiméricas o de fusión de anticuerpos triespecíficas descritas, en la presente, que están ligadas o asociadas entre sí por enlaces covalentes u otras formas de unión; en donde las proteínas de fusión de anticuerpos triespecíficas de tal constructo de unión pueden ser iguales o diferentes. Tal constructo de unión de la presente invención es capaz de unirse a Ang-2, IL-6R y al menos uno de VEGF-A, VEGF-B y PIGF con alta afinidad. En el caso en que las proteínas de fusión de anticuerpos triespecíficas sean diferentes, cada una puede comprender una unidad de unión diferente contra Ang-2, IL-6R o miembros de la familia de VEGF, seleccionados de las unidades de unión divulgadas en la presente.

[00126] Una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica o un constructo de unión puede incluir además un péptido heterólogo u otras porciones químicas. Tales adiciones pueden modificar sus propiedades, tales como estabilidad, solubilidad, toxicidad,

semivida en suero, inmunogenicidad, detectabilidad u otras propiedades.

[00127] La expresión "alta afinidad" se usa en un contexto fisiológico relacionado con la afinidad relativa de la proteína de fusión de anticuerpos trispecífica para Ang-2, IL-6R y dichos miembros de la familia de VEGF *in vivo* en un mamífero, tal como un animal de prueba de laboratorio, un animal de granja o mascota domesticado, o un ser humano. Las proteínas de fusión de anticuerpos trispecíficas que se unen a Ang-2, IL-6R y dichos miembros de la familia de VEGF en la presente invención pueden tener afinidades características por sus ligandos *in vivo*, por lo general medidas en términos de valores subnanomolares de constantes de disociación de equilibrio (K_D). Para los fines de esta invención, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención puede unirse a su ligando diana con una K_D menor o igual a alrededor de 1, o alrededor de 5, o alrededor de 10, o alrededor de 50, o alrededor de 100, o alrededor de 500, o alrededor de 1000 veces la K_D del par ligando/receptor natural.

[00128] Una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención es capaz de unirse a Ang-2, IL-6R y al menos un miembro de la familia de VEGF con una constante de disociación de equilibrio (K_D) en el rango de alrededor de 1×10^{-6} M a 1×10^{-12} M. En algunas formas de realización, el valor K_D está en el rango de alrededor de 1×10^{-7} M a alrededor de 1×10^{-12} M, o de alrededor de 1×10^{-8} M a alrededor de 1×10^{-12} M, o de alrededor de 1×10^{-9} M a alrededor de 1×10^{-12} M.

[00129] En otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica puede comprender más de una de cada una de la unidad de unión a Ang-2, la unidad de unión a VEGF y unidad de unión a IL-6R.

[00130] En un aspecto, las secuencias de aminoácidos de las diversas porciones o formas de realización no limitativas de una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1

Secuencias de aminoácidos

Porción o forma de realización de una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica	SEQ ID NO:
VEGFR-1-D2 humano	1
VEGFR-2-D3 humano	2
Dominio Fc de IgG1 humana	3
Cadena pesada de tocilizumab	4

Cadena liviana de tocilizumab	5
Péptido 1 de unión a Ang-2	6
Péptido 2 de unión a Ang-2	7
Péptido 3 de unión a Ang-2	8
Péptido 4 de unión a Ang-2	9
Péptido 5 de unión a Ang-2	10
Péptido 6 de unión a Ang-2	11
Cadena pesada de EB-105BI-7CA	12
Cadena liviana de EB-105BI-7CA	13
Cadena pesada de EB-105BI-7CB	14
Cadena liviana de EB-105BI-7CB	15
Cadena pesada de EB-105BI-10C	16
Cadena liviana de EB-105BI-10C	17
Cadena pesada de EB-105BI-15CA	18
Cadena liviana de EB-105BI-15CA	19
Cadena pesada de EB-105BI-15CB	20
Cadena liviana de EB-105BI-15CB	21
Cadena pesada de EB-105BI-21C	22
Cadena liviana de EB-105BI-21C	23
Cadena pesada EB-105BI-Con4C	24
Cadena liviana EB-105BI-Con4C	25
Cadena pesada EB-105BI-Con4C-40CA	26
Cadena liviana EB-105BI-Con4C-40CA	27
Cadena pesada EB-105BI-Con4C-40CB	28
Cadena liviana EB-105BI-Con4C-40CB	29
sdAb de Ang-2 A38-051	30
sdAb de Ang-2 A38-196	31
sdAb de Ang-2 A41-089	32
sdAb de Ang-2 A41-093	33
sdAb de Ang-2 A16-022	34
sdAb de Ang-2 A16-030	35
sdAb de Ang-2 A38-053	36
sdAb de Ang-2 A41-121	37
Cadena pesada de EB-105Blc1	38
Cadena liviana de EB-105Blc1	39
Cadena pesada EB-105Blc2	40
Cadena liviana EB-105Blc2	41
sdAb de IL-6R N PM 119	42
sdAb de IL-6R N PM 123	43
sdAb de IL-6R N PM 180	44
sdAb de IL-6R N PM 184	45
sdAb de IL-6R H PM A5 108 008	46
sdAb de IL-6R H PM A5 108 031	47
sdAb de IL-6R H PM A5 108 040	48
sdAb de IL-6R H PM A5 108 046	49
sdAb de IL-6R H PM A5 108 058	50
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-011	51
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-013	52
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-020	53
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-033	54
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-043	55
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-059	56

EB-105Bld1	57
EB-105Bld3	58
EB-105Bld2	59
EB-105Bld4	60
EB-105Ble1	61
EB-105Ble2	62
CDR1 de la cadena pesada de tocilizumab	63
CDR2 de la cadena pesada de tocilizumab	64
CDR3 de la cadena pesada de tocilizumab	65
CDR1 de la cadena liviana de tocilizumab	66
CDR2 de la cadena liviana de tocilizumab	67
CDR3 de la cadena liviana de tocilizumab	68
Cadena pesada de sarilumab	69
Cadena liviana de sarilumab	70
Cadena pesada de satralizumab	71
Cadena liviana de satralizumab	72

[00131] En otro aspecto, las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las secuencias de aminoácidos de la tabla 1 se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2

Secuencias de ácido nucleico

Porción o forma de realización de una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica	SEQ ID NO:
VEGFR-1-D2 humano	73
VEGFR-2-D3 humano	74
Dominio Fc de IgG1 humana	75
Cadena pesada de tocilizumab	76
Cadena liviana de tocilizumab	77
Péptido 1 de unión a Ang-2	78
Péptido 2 de unión a Ang-2	79
Péptido 3 de unión a Ang-2	80
Péptido 4 de unión a Ang-2	81
Péptido 5 de unión a Ang-2	82
Péptido 6 de unión a Ang-2	83
Cadena pesada de EB-105BI-7CA	84
Cadena liviana de EB-105BI-7CA	85
Cadena pesada de EB-105BI-7CB	86
Cadena liviana de EB-105BI-7CB	87
Cadena pesada de EB-105BI-10C	88
Cadena liviana de EB-105BI-10C	89
Cadena pesada de EB-105BI-15CA	90
Cadena liviana de EB-105BI-15CA	91
Cadena pesada de EB-105BI-15CB	92
Cadena liviana de EB-105BI-15CB	93
Cadena pesada de EB-105BI-21C	94
Cadena liviana de EB-105BI-21C	95

Cadena pesada EB-105BI-Con4C	96
Cadena liviana EB-105BI-Con4C	97
Cadena pesada EB-105BI-Con4C-40CA	98
Cadena liviana EB-105BI-Con4C-40CA	99
Cadena pesada EB-105BI-Con4C-40CB	100
Cadena liviana EB-105BI-Con4C-40CB	101
sdAb de Ang-2 A38-051	102
sdAb de Ang-2 A38-196	103
sdAb de Ang-2 A41-089	104
sdAb de Ang-2 A41-093	105
sdAb de Ang-2 A16-022	106
sdAb de Ang-2 A16-030	107
sdAb de Ang-2 A38-053	108
sdAb de Ang-2 A41-121	109
Cadena pesada de EB-105Blc1	110
Cadena liviana de EB-105Blc1	111
Cadena pesada EB-105Blc2	112
Cadena liviana EB-105Blc2	113
sdAb de IL-6R N PM 119	114
sdAb de IL-6R N PM 123	115
sdAb de IL-6R N PM 180	116
sdAb de IL-6R N PM 184	117
sdAb de IL-6R H PM A5 108 008	118
sdAb de IL-6R H PM A5 108 031	119
sdAb de IL-6R H PM A5 108 040	120
sdAb de IL-6R H PM A5 108 046	121
sdAb de IL-6R H PM A5 108 058	122
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-011	123
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-013	124
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-020	125
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-033	126
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-043	127
sdAb de IL-6R C82-111-Fc-059	128
EB-105Bld1	129
EB-105Bld3	130
EB-105Bld2	131
EB-105Bld4	132
EB-105Ble1	133
EB-105Ble2	134
CDR1 de la cadena pesada de tocilizumab	135
CDR2 de la cadena pesada de tocilizumab	136
CDR3 de la cadena pesada de tocilizumab	137
CDR1 de la cadena liviana de tocilizumab	138
CDR2 de la cadena liviana de tocilizumab	139
CDR3 de la cadena liviana de tocilizumab	140

[00132] En aun otro aspecto, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos triespecífica de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a cualquiera de SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 72.

[00133] En otro aspecto más, una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 95 % idéntica a cualquiera de SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 72.

[00134] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una proteína de fusión trispecífica que comprende polipéptidos que tienen un par de secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12 y 13, 14 y 15, 16 y 17, 18 y 19, 20 y 21, 22 y 23, 24 y 25, 26 y 27, 28 y 29, 38 y 39, y 40 y 41.

[00135] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una proteína de fusión trispecífica que comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 57-62.

[00136] En otro aspecto más, se pueden realizar una o más sustituciones de aminoácidos en cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas anteriormente. Preferentemente, tal sustitución es una sustitución conservadora, en donde un aminoácido en uno de los siguientes grupos se sustituye con otro en el mismo grupo: (1) A, G; (2) D, E; (3) N, Q; (4) R, K; (5) I, L, M, V; (6) F, Y, W; (7) S, T; y (8) C, M; y tal sustitución se selecciona de modo de preservar sustancialmente la actividad de unión de la proteína de fusión. En una forma de realización, una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención que tiene una sustitución conservadora tiene un valor K_D para el ligando Ang-2, IL-6R, VEGF-A, VEGF-B o PIGF menor que alrededor de 120 % del que había antes de tal sustitución. Preferentemente, el valor K_D es menor que alrededor de 110 % del valor anterior a tal sustitución. Con mayor preferencia, el valor K_D es menor que alrededor de 105 % del valor anterior a tal sustitución. Aun con mayor preferencia, el valor K_D es menor que alrededor de 100 % del valor anterior a tal sustitución.

[00137] Además, las secuencias de aminoácidos divulgadas o reivindicadas en la presente también abarcan sus "variantes modificadas de forma conservadora", que son el resultado de una sustitución, eliminación o adición de un solo aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos (tal como ≤ 5 , ≤ 4 , ≤ 3 , ≤ 2 o ≤ 1 %) en la secuencia original de un péptido, polipéptido o secuencia de proteína que no altera sustancialmente la actividad biológica del péptido, polipéptido o proteína original. Por ejemplo, tales variantes modificadas de manera conservadora pueden conservar alrededor de ≥ 95 , ≥ 96 , ≥ 97 , ≥ 98 , ≥ 99 o 100 % de la actividad biológica del péptido, polipéptido o proteína original.

[00138] No se espera que la mayoría de las sustituciones conservadoras produzcan

cambios radicales en las características del dominio similar a Ig u otros dominios del polipéptido de fusión. Sin embargo, cuando es difícil predecir el efecto exacto de la sustitución antes de hacerlo, una persona del oficio de nivel medio apreciará que el efecto puede evaluarse mediante ensayos de cribado de rutina. Por ejemplo, un dominio similar a Ig u otra variante de dominio por lo general se crea mediante mutagénesis específica del sitio del ácido nucleico que codifica el polipéptido de fusión intacto, expresión del ácido nucleico variante en un cultivo de células recombinantes, purificación del polipéptido de fusión variante del cultivo de células y detección de la capacidad del polipéptido de fusión variante para unirse específicamente a Ang-2, IL-6R o un ligando de VEGF mencionado anteriormente. En el artículo de Park *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269:25646-25654 (1994) se describe un ensayo de unión de ejemplo que puede emplearse para determinar si una sustitución o sustituciones particulares en un dominio similar a Ig u otros dominios afectan la capacidad del polipéptido de fusión para unirse e inhibir la actividad de Ang-2, IL-6R o un miembro de la familia de VEGF mencionado anteriormente.

[00139] La unidad de unión a VEGFR-1-D2 de la proteína de fusión es capaz de unirse a VEGF-A, VEGF-B y PlGF libres con alta afinidad (Davis-Smyth *et al.*, *EMBO J.*, 15(18):4919 (1996)). La unidad de unión a VEGFR-2-D3 de la proteína de fusión es capaz de unirse a VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D libres con alta afinidad (Stuttfield *et al.*, *Life*, 61(9):915 (2009)). Las unidades de unión a Ang-2 e IL-6R son capaces de inhibir la activación de Tie-2 por Ang-2 y de IL-6R por IL-6, respectivamente. Por lo tanto, una proteína de fusión de la presente invención es capaz de inhibir sustancialmente la actividad angiogénica de estos factores de crecimiento en las células endoteliales en el sitio de la enfermedad.

[00140] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican dichas proteínas de fusión de anticuerpos triespecíficas.

[00141] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a IL-6R que comprende un anticuerpo IL-6R; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2-VEGFR-2-D3 ligado operativamente a dicha secuencia de ácido nucleico que codifica dicha unidad de unión a IL-6R; y (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de unión a Ang-2 ligado operativamente a dicha

secuencia de ácido nucleico que codifica dicha unidad de unión a IL-6R.

[00142] En aun otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la primera forma de realización divulgada en la presente anteriormente.

[00143] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican dicha proteína de fusión de anticuerpos triespecífica; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) secuencias de ácido nucleico que codifican la cadena pesada y la cadena liviana de tocilizumab, que tienen una secuencia enumerada en SEQ ID NO: 76 y SEQ ID NO: 77; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2-VEGFR-2-D3, que tiene secuencias enumeradas en SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 74, que está ligada operativamente al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena liviana de tocilizumab; y (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido de unión a Ang-2, que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 78-83, que está ligada operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de tocilizumab.

[00144] En aun otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a IL-6R que comprende un anticuerpo IL-6R; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2-VEGFR-2-D3 ligado operativamente a dicha secuencia de ácido nucleico que codifica dicha unidad de unión a IL-6R; y (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de Ang-2 ligado operativamente a dicha secuencia de ácido nucleico que codifica dicha unidad de unión a IL-6R. En una forma de realización, el extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena liviana del anticuerpo IL-6R, y el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el sdAb de Ang-2 está ligado al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada del anticuerpo IL-6R.

[00145] En aun otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la segunda forma de realización divulgada en la presente anteriormente.

[00146] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican dicha proteína de fusión de anticuerpos triespecífica; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) secuencias de ácido nucleico que codifican la cadena pesada y la cadena liviana de tocilizumab, que tienen una secuencia enumeradas en SEQ ID NO: 76 y SEQ ID NO: 77; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2-VEGFR-2-D3, que tiene secuencias enumeradas en SEQ ID NO: 73 y SEQ ID NO: 74, que está ligada operativamente al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena liviana de tocilizumab; y (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de Ang-2, que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 102-109, que está ligada operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de tocilizumab.

[00147] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la tercera forma de realización; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de IL-6R, que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114-128; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligadas en serie, que tiene secuencias enumeradas en SEQ ID NO: 73 y 74; (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de unión a Ang-2, que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 78-83; y (d) una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc de IgG1; en donde el extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo N del ácido nucleico del dominio Fc, el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el sdAb de IL-6R, y el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de unión a Ang-2 está ligado operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio Fc.

[00148] En otro aspecto más, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican otra proteína de fusión de anticuerpos triespecífica de la tercera forma de realización; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de IL-6R, seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114-128; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y

VEGFR-2-D3, ligadas en serie, que tiene secuencias enumeradas en SEQ ID NO: 73 y 74; (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de unión a Ang-2, seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 78-83; y (d) una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc de IgG1 enumerada en SEQ ID NO: 75; en donde el extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 5' del ácido nucleico que codifica el dominio Fc, el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido de unión a Ang-2, y el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el sdAb de IL-6R está ligado operativamente al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio Fc.

[00149] En otro aspecto, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una de dos cadenas de una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la cuarta forma de realización; en donde dicha molécula de ácido nucleico aislada comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de IL-6R, seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114-128; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie, que tienen secuencias enumeradas en SEQ ID NO: 73 y 74; (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de Ang-2, seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 102-109; y (d) una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc de IgG1 enumerado en SEQ ID NO: 75; en donde el extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio Fc, el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 3' del ácido nucleico que codifica el sdAb de Ang-2, y el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el sdAb de IL-6R está ligado operativamente al extremo 3' del ácido nucleico que codifica el dominio Fc.

[00150] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una de dos cadenas de otra proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la cuarta forma de realización; en donde dicha molécula de ácido nucleico aislada comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de IL-6R, seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114-128; (b) una secuencia de ácido nucleico que codifica una unidad de unión a VEGF que comprende VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3, ligados en serie, que tienen secuencias enumeradas en

SEQ ID NO: 73 y 74; (c) una secuencia de ácido nucleico que codifica un sdAb de Ang-2, seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 102-109; y (d) una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc de IgG1 enumerado en SEQ ID NO: 75; en donde el extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el dominio Fc, el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la unidad de unión a VEGF está ligado operativamente al extremo 3' del ácido nucleico que codifica el sdAb de IL-6R, y el extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el sdAb de Ang-2 está ligado operativamente al extremo 3' del ácido nucleico que codifica el dominio Fc.

[00151] En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican una proteína quimérica o de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención; en donde dichas moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden una secuencia de ácido nucleico que, como resultado de la degeneración del código genético, difiere en uno o más codones de una secuencia de ácido nucleico enumerada en esta divulgación. Tal secuencia de ácidos nucleicos diferente está dentro del alcance de la presente invención.

[00152] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un vector que comprende cualquiera de las moléculas de ácido nucleico divulgadas en la presente, incluso un vector de expresión que comprende cualquiera de dichas moléculas de ácido nucleico ligadas operativamente a una secuencia de control de expresión.

[00153] En aun otro aspecto, un vector comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica, como se enumera en SEQ ID NO: 84-101, 110-113 y 129-134.

[00154] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un sistema huésped-vector para la producción de cualquiera de dichas proteínas quiméricas o de fusión de anticuerpos trispecíficas, sistema huésped-vector que comprende el vector de expresión en una célula huésped adecuada.

[00155] En un aspecto, la presente invención proporciona la construcción de una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica divulgada en la presente, cuya molécula de ácido nucleico se inserta en un vector que es capaz de expresar la proteína de fusión de anticuerpos cuando se introduce en una célula huésped adecuada. Las células huésped adecuadas incluyen,

entre otras, células bacterianas, células de levadura, células de insectos y células de mamíferos. Cualquiera de los métodos conocidos por la persona del oficio de nivel medio para la inserción de fragmentos de ADN en un vector se puede usar para construir vectores de expresión que codifican moléculas de polipéptidos quiméricos bajo el control de señales de control de transcripción/traducción. Estos métodos pueden incluir: ADN recombinante *in vitro* y técnicas sintéticas y recombinación *in vivo* (recombinación genética) (ver, por ejemplo, Sambrook, *et al.*, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; Current Protocols in Molecular Biology, Ed. Ausubel, *et al.*, Greene Publ. Assoc., Wiley-Interscience, NY).

[00156] La expresión de moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede ser regulada por una segunda secuencia de ácido nucleico (un promotor) de modo que la proteína de fusión de anticuerpos se exprese en un huésped transformado con las moléculas de ácido nucleico. Por ejemplo, la expresión de una proteína de fusión de anticuerpos descrita en la presente puede ser controlada por cualquier elemento promotor/potenciador conocido en la técnica.

[00157] En general, se usan vectores plasmídicos que contienen secuencias de replicón y control derivadas de especies compatibles con la célula huésped en relación con estos huéspedes. El vector normalmente porta un sitio de replicación, así como secuencias de marcado que son capaces de proporcionar selección fenotípica en células transformadas. Por ejemplo, *E. coli* se transforma por lo general con el uso de pBR322, un plásmido derivado de una especie de *E. coli* (ver, por ejemplo, Bolivar *et al.*, *Gene*, 2:95 (1977)). El plásmido pBR322 contiene genes de resistencia a la ampicilina y a la tetraciclina y, por lo tanto, proporciona un medio sencillo para identificar células transformadas. El plásmido pBR322, u otro plásmido o fago microbiano, también debe contener, o estar modificado para contener, promotores que el organismo microbiano pueda utilizar para la expresión de proteínas.

[00158] Los promotores más comúnmente utilizados en la construcción de ADN recombinante incluyen los sistemas promotores de β -lactamasa (penicilinas) y lactosa o un sistema promotor de triptófano (*trp*) (Goeddel *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 8:4057 (1980)). Si bien estos son los más utilizados, se han descubierto y utilizado otros promotores microbianos. Por ejemplo, el promotor de *tac* es un promotor de ADN producido sintéticamente a partir de la combinación de promotores de los operones *trp* y *lac* (de Boer *et al.*, *PNAS*, (1983-01-80 (1):21–25 (1983)). Se utiliza comúnmente para la

producción de proteínas en *Escherichia coli*. (Amann *et al.*, *Gene*, 25:167 (1983)). Cualquiera de estos promotores puede usarse en relación con un método para producir una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención.

[00159] Además de los procariotas, también se pueden usar microbios eucariotas, tales como cultivos de levadura. *Saccharomyces cerevisiae*, o levadura de panadería común, es la más utilizada entre los microorganismos eucariotas, aunque también se encuentran comúnmente disponibles otras cepas. Para la expresión en *Saccharomyces*, se usa comúnmente el plásmido YRp7, por ejemplo (Stinchcomb *et al.*, *Nature*, 282:39 (1979)). Otros plásmidos de ejemplo se divulgan en la patente estadounidense 4.615.974; Struhl *et al.*, *PNAS*, 76(3):1035 (1979). El plásmido YRp7 contiene el gen *trp1* que proporciona un marcador de selección para una cepa mutante de levadura que carece de la capacidad de crecer sin triptófano, por ejemplo, ATCC N.º 44.076 o RH218 (Jones, *Genetics*, 85:23 (1977)). La presencia de la lesión *trp1* como característica del genoma de la célula huésped de levadura proporciona entonces un ambiente eficaz para detectar la transformación por crecimiento en ausencia de triptófano.

[00160] Las secuencias promotoras adecuadas en vectores de levadura incluyen los promotores de 3-fosfoglicerato quinasa (Hitzeman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 255:2073 (1980)) u otras enzimas glucolíticas, tales como gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, hexoquinasa, piruvato descarboxilasa y glucoquinasa (Romanos *et al.*, *Yeast*, 8:423 (1992); Weinhandl *et al.*, *Microb. Cell Factories*, 13:5 (2014)). Al construir plásmidos de expresión adecuados, las secuencias de terminación asociadas con estos genes también se ligan al vector de expresión 3' de la secuencia que se desea expresar para proporcionar poliadenilación del mRNA y terminación. Se pueden usar otros promotores, que tienen la ventaja adicional de la transcripción controlada por las condiciones de crecimiento, tales como la región promotora de alcohol deshidrogenasa 2 y las enzimas responsables de la utilización de maltosa y galactosa (Romanos *et al.*, Weinhandl *et al.*, más arriba) para la construcción del vector. Cualquier vector plasmídico que contenga un promotor compatible con levadura, un origen de replicación y secuencias de terminación es adecuado.

[00161] Además de los microorganismos, también pueden usarse cultivos de células derivadas de organismos multicelulares como huéspedes. En principio, cualquier cultivo de células de este tipo es viable, ya sea cultivo de vertebrados o invertebrados. Sin embargo, ha habido mucho interés en las células de vertebrados, y la propagación de células de vertebrados en cultivo (cultivo de tejido) se ha convertido en un procedimiento

rutinario en los últimos años. Ejemplos de tales líneas de células huésped útiles son las células VERO y HeLa, las líneas de células de ovario de hámster chino (CHO) y las líneas de células W138, BHK, COS-7, HEK293 y MDCK. Los vectores de expresión para tales células normalmente incluyen (si es necesario) un origen de replicación, un promotor ubicado delante del gen que se ha de expresar, junto con cualquiera de los sitios de unión a ribosomas necesarios, sitios de empalme de ARN, sitios de poliadenilación y secuencias terminadoras de transcripción.

[00162] Para su uso en células de mamíferos, las funciones de control de los vectores de expresión a menudo se proporcionan mediante material viral. Por ejemplo, los promotores comúnmente usados se derivan del poliovirus, el adenovirus 2 y, más frecuentemente, el virus simio 40 (SV40). Los promotores tempranos y tardíos del virus SV40 son particularmente útiles porque ambos se obtienen fácilmente del virus como un fragmento que también contiene el origen de replicación viral de SV40 (Fiers *et al.*, *Nature*, 273:113 (1978)). También se pueden usar fragmentos de SV40 más pequeños o más grandes, siempre que se incluya la secuencia de aproximadamente 250 pb que se extiende desde el sitio HindIII hacia el sitio BglII ubicado en el origen de replicación viral. Además, también es posible, y a menudo deseable, utilizar secuencias promotoras o de control normalmente asociadas con la secuencia genética deseada, siempre que tales secuencias de control sean compatibles con los sistemas de células huésped.

[00163] Por tanto, de acuerdo con la invención, se usan vectores de expresión capaces de replicarse en un huésped bacteriano, de levadura, de insecto o de mamífero, que comprenden un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de anticuerpos como se describe en la presente, para transfectar el huésped y dirigir así la expresión de tales ácidos nucleicos para producir el polipéptido de fusión, que luego puede recuperarse en una forma biológicamente activa. Como se usa en la presente, una forma biológicamente activa incluye una forma capaz de unirse a al menos un miembro de la familia de VEGF.

[00164] En algunas formas de realización, la célula huésped puede ser *E. coli*, una célula COS, una célula HEK 293 (también conocidas simplemente como células 293) o una célula de ovario de hámster chino ("CHO"). Preferentemente, la célula huésped es una célula HEK 293 o CHO.

[00165] Un ejemplo no limitativo es el plásmido pcDNA3.4, que es adecuado para usarse en una célula huésped de mamífero, tal como la célula CHO. El plásmido

pcDNA3.4 contiene genes para la resistencia a la ampicilina y genes para los promotores de SV40 y CMV.

Construcción de vectores

[00166] La construcción de vectores adecuados que contengan las secuencias codificantes y de control deseadas emplea técnicas de ligación estándar. Los fragmentos de ADN o plásmidos aislados se escinden, modifican y vuelven a ligar en la forma deseada para formar los plásmidos necesarios. Los métodos empleados no dependen de la fuente de ADN o del huésped previsto. La escisión se realiza mediante tratamiento con enzima (o enzimas) de restricción en un amortiguador adecuado.

[00167] Se puede producir una secuencia de ácido nucleico que codifica sustancialmente uno o más dominios similares a Ig de VEGFR-1 o VEGFR-2 de acuerdo con el método divulgado en la patente estadounidense 6.897.294.

[00168] En una primera forma de realización, una secuencia de ácido nucleico que codifica sustancialmente el dominio similar a Ig 2 de VEGFR-1 y el dominio similar a Ig 3 de VEGFR-2 se liga en tándem en el orden deseado. Luego, este constructo se liga al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena liviana de un anticuerpo IL-6R (por ejemplo, tocilizumab). Una secuencia de ácido nucleico que codifica una unión a Ang-2 se liga al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica la cadena pesada del anticuerpo IL-6R. Tales secuencias de ácidos nucleicos completas se denominan secuencia de ácidos nucleicos quiméricos.

[00169] Luego, todas las secuencias de ácidos nucleicos quiméricos se colocan en un vector que contiene un promotor en el marco de lectura con el gen y compatible con la célula huésped propuesta. Se pueden usar varios plásmidos, tales como los descritos en las patentes estadounidenses 4.456.748; 5.460.811; 5.888.808; y 6.333.147, en una producción de una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención.

[00170] En un aspecto, el sistema de vector pcDNA3.4 es adecuado para expresar una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención en una célula de mamífero.

[00171] En una forma de realización, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención se puede producir de acuerdo con el método descrito en la patente estadounidense 7.070.959. Por ejemplo, las secuencias de ácidos nucleicos quiméricos de SEQ ID NO: 84 y 85 se insertan en el vector de expresión pcDNA3.4 que tiene el

promotor de CMV.

[00172] En una forma de realización, las células CHO se transfectan con pcDNA3.4/SEQ ID NO: 84 y 85. La proteína de fusión de anticuerpos obtenida de las células CHO se puede purificar y caracterizar mediante un ensayo de unión, como se describe en la patente estadounidense 7.070.959.

[00173] De manera similar, una molécula de ácido nucleico que codifica otra proteína de fusión de anticuerpos triespecífica descrita en la presente anteriormente se puede producir al ligar secuencias de ácido nucleico que codifican las diversas unidades de unión a ligando deseadas en un orden deseado y luego insertándolas en el vector de expresión pcDNA3.4. Las células CHO se transfectan con tal vector y se cultivan. Las proteínas de fusión de anticuerpos obtenidas de estas células CHO pueden purificarse y caracterizarse de manera similar.

[00174] En una forma de realización, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede unirse a Ang-2 humana ("hAng-2"), IL-6R humana ("hIL-6R") y miembros de la familia de VEGF con $K_D \leq 10^{-9}$ M. En otra forma de realización, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede unirse a miembros de la familia de hAng-2, hIL-6R y VEGF con $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M. En otra forma de realización más, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede unirse a miembros de la familia de hAng-2, hIL-6R y VEGF con $K_D \leq 10^{-10}$ M.

[00175] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la inflamación.

[00176] En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o controlar al menos una enfermedad, afección o trastorno ocular o sistémico, en un sujeto, que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la inflamación. El método comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento o control una composición que comprende una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica divulgada en la presente. Las formas de realización no limitativas de tal proteína de fusión de anticuerpos tienen secuencias de aminoácidos enumeradas en SEQ ID NO: 12-29, 38-41 y 57-62.

[00177] En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición para su uso para tratar o controlar al menos una enfermedad, afección o trastorno ocular o sistémico, en un sujeto, que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la

inflamación, en donde la composición comprende una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica divulgada en la presente. Las formas de realización no limitativas de tal proteína de fusión de anticuerpos tienen secuencias de aminoácidos enumeradas en SEQ ID NO: 12-29, 38-41 y 57-62.

[00178] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un uso de una proteína de fusión de anticuerpos triespecífica divulgada en la presente para la preparación de una composición farmacéutica o un medicamento para el tratamiento o control de al menos una enfermedad, afección o trastorno ocular o sistémico, en un sujeto, que tiene etiología en la angiogénesis aberrante y la inflamación. Las formas de realización no limitativas de tal proteína de fusión de anticuerpos tienen secuencias de aminoácidos enumeradas en SEQ ID NO: 12-29, 38-41 y 57-62.

[00179] En otro aspecto más, dicha enfermedad, afección o trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en: edema macular resultante de diabetes, uveítis, oclusión de la vena retiniana central y de las ramas, neovascularización coroidea, degeneración macular neovascular relacionada con la edad (degeneración macular húmeda relacionada con la edad), vasculopatía coroidea polipoidea ("PCV"), neovascularización coroidea miópica, fuga vascular, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, retinopatía del prematuro, neovascularización corneal, inflamación corneal y glaucoma neovascular.

[00180] En una forma de realización, al sujeto se le administra una dosis de alrededor de 25-4000 microgramos de la proteína de fusión. En otra forma de realización, al sujeto se le administra una dosis de alrededor de 50-8000, alrededor de 100-8000, alrededor de 500-8000, alrededor de 1000-8000, alrededor de 2000-8000, alrededor de 50-6000, alrededor de 50-5000, alrededor de 50-4000, alrededor de 50-3000, alrededor de 50-2000 o alrededor de 50-1000 microgramos de la proteína de fusión.

[00181] En otro aspecto más, la composición que comprende la proteína de fusión está en forma de una gota para los ojos o una inyección ocular (tal como una inyección intravítrea, intracameral, periorbitaria, subtenoniana, subretiniana o supracoroidea). Tal composición comprende una composición oftálmica. Una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención también puede incorporarse en un dispositivo médico que se pueda implantar en un tejido enfermo o cerca de él.

[00182] En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar o controlar, o una composición para su uso en el tratamiento o control de, una

enfermedad, afección o trastorno del segmento anterior, tal como neovascularización corneal, inflamación corneal o glaucoma neovascular. La composición que comprende la proteína de fusión puede estar en forma de gotas para los ojos o de inyección intracameral o subconjuntival. En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método o composición para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno del segmento posterior; tal como neovascularización coroidea, degeneración macular neovascular relacionada con la edad (degeneración macular húmeda relacionada con la edad), vasculopatía coroidea polipoidea ("PCV"), neovascularización coroidea miópica, fuga vascular, edema macular resultante de diabetes, uveítis, oclusión de la vena retiniana central y de las ramas, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, retinopatía del prematuro. En este caso, la composición que comprende la proteína de fusión puede administrarse en forma de inyección intravítrea.

[00183] En aun otro aspecto, se administra una gota para los ojos al sujeto al menos una vez al día, al menos una vez a la semana o al menos una vez al mes hasta que la enfermedad, afección o trastorno esté sustancialmente tratado o controlado.

[00184] En aun otro aspecto, la composición se administra mediante liberación sostenida del fármaco al sujeto durante un período de al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses o al menos seis meses.

[00185] En otro aspecto más, se administra al sujeto una inyección intravítrea o una inyección en o cerca de un tejido enfermo de acuerdo con un régimen recomendado por un médico para un paciente en particular. Por ejemplo, se puede administrar una inyección al menos una vez al mes, al menos una vez cada dos meses, al menos una vez cada tres meses, al menos una vez cada cuatro meses o al menos una vez cada seis meses hasta que la enfermedad, afección o trastorno esté sustancialmente tratado o controlado. En una forma de realización, el tratamiento puede administrarse con mayor frecuencia al principio y luego con menor frecuencia después de un período de tiempo. Un médico podrá determinar tal período de tiempo.

[00186] La concentración de una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención en tal composición oftálmica puede estar en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 mg/ml (o, alternativamente, de alrededor de 0,25 a alrededor de 200 mg/ml, o de alrededor de 0,25 a alrededor de 160 mg/ml, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/ml, o de alrededor de 0,25 a alrededor de 80 mg/ml, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 200 mg/ml, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 160 mg/ml, o de

alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/ml, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 80 mg/ml, o de alrededor de 1 a alrededor de 200 mg/ml, o de 1 a alrededor de 160 mg/ml, o de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/ml, o de alrededor de 1 a alrededor de 80 mg/ml).

[00187] En otro aspecto más, un método para preparar una composición de la presente invención comprende combinar: (a) una cantidad de una proteína de fusión de anticuerpos trispecífica de la presente invención; y (b) un portador fisiológicamente aceptable.

[00188] En una forma de realización, tal portador fisiológicamente aceptable puede ser una solución salina estéril o un amortiguador fisiológicamente aceptable. En otra forma de realización, tal portador comprende un medio hidrófobo, tal como un aceite farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización más, tal portador comprende una emulsión de un material hidrófobo y agua. En aun otra forma de realización, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención puede estar asociada o ligada con un material de alto peso molecular para proporcionar un tiempo de circulación prolongado.

[00189] Los amortiguadores fisiológicamente aceptables incluyen, entre otros, un amortiguador de fosfato o un amortiguador Tris-HCl (que comprende tris(hidroximetil)aminometano y HCl). Por ejemplo, un amortiguador Tris-HCl con un pH de 7,4 comprende 3 g/l de tris(hidroximetil)aminometano y 0,76 g/l de HCl. En aun otro aspecto, el amortiguador es solución salina amortiguada con fosfato ("PBS") 10X o solución PBS 5X. Los ejemplos no limitativos de amortiguadores usados para composiciones inyectables que comprenden productos biológicos incluyen fosfato, ácido cítrico, ácido acético, trometamina, histidina, arginina, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido aspártico y ácido glutámico.

[00190] También pueden considerarse adecuados o deseables otros amortiguadores en algunas circunstancias, tales como los amortiguadores basados en HEPES (ácido N-{2-hidroxietil}peperazin-N'-(2-etansulfónico)) que tienen un pK_a de 7,5 a 25 °C y pH en el rango de 6,8-8,2; BES (ácido N,N-bis{2-hidroxietil}2-aminoetansulfónico) que tiene un pK_a de 7,1 a 25 °C y pH en el rango de 6,4-7,8; MOPS (ácido 3-{N-morfolino}propansulfónico) que tiene un pK_a de 7,2 a 25 °C y pH en el rango de 6,5 a 7,9; TES (ácido N-tris{hidroximetil}-metil-2-aminoetansulfónico) que tiene un pK_a de 7,4 a 25 °C y pH en el rango de 6,8-8,2; MOBS (ácido 4-{N-morfolino}butansulfónico) que tiene un pK_a de 7,6 a

25 °C y pH en el rango de 6,9-8,3; DIPSO (3-(N,N-bis{2-hidroxietil}amino)-2-hidroxipropano)) que tiene un pK_a de 7,52 a 25 °C y pH en el rango de 7-8,2; TAPSO (ácido 2-hidroxi-3{tris(hidroximetil)metilamino}-1-propansulfónico)) que tiene un pK_a de 7,61 a 25 °C y pH en el rango de 7-8,2.

[00191] En ciertas formas de realización, una composición de la presente invención se formula en un amortiguador que tiene un pH ácido, tal como de alrededor de 4 a alrededor de 6,8, o alternativamente, de alrededor de 5 a alrededor de 6,8. En tales formas de realización, la capacidad amortiguadora de la composición permite deseablemente que la composición alcance rápidamente un pH fisiológico después de ser administrada al paciente.

[00192] Además de un amortiguador, una composición de la presente invención puede comprender un material seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, estabilizadores, conservantes, cosolventes, humectantes, emolientes, agentes quelantes, agentes de ajuste de la tonicidad y antioxidantes.

[00193] En un aspecto, cualquiera de estos materiales que pueden usarse en una composición de la presente invención es un material fisiológicamente aceptable. En ciertas formas de realización, cualquiera de estos materiales que pueden usarse en una composición de la presente invención es un material oftálmica o sistémicamente aceptable.

[00194] Los conservantes solubles en agua que pueden emplearse incluyen compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio diversos compuestos de poliquaternio. Estos agentes pueden estar presentes en cantidades individuales de alrededor de 0,001 a alrededor de 2 % en peso (preferentemente, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 0,05 % en peso).

[00195] Los ejemplos no limitativos de tensioactivos incluyen, entre otros, tensioactivos no iónicos, por ejemplo, polisorbatos (tales como polisorbato 20, polisorbato 80), polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol/poli(oxietileno) (tales como el polímero comercializado bajo la marca comercial Tyloxapol), copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), ésteres glicólicos de ácidos grasos y similares, y mezclas de estos.

[00196] En un aspecto, el pH de la composición está en el rango de alrededor de 4 a alrededor de 8. Alternativamente, el pH de la composición está en el rango de alrededor

de 6 a alrededor de 8, o de alrededor de 6,5 a alrededor de 8, o de alrededor de 6,5 a alrededor de 7,5.

[00197] En otro aspecto, la composición tiene un pH de alrededor de 7. Alternativamente, la composición tiene un pH en un rango de alrededor de 7 a alrededor de 7,5.

[00198] En otro aspecto más, la composición tiene un pH de alrededor de 7,4.

[00199] En aun otro aspecto, una composición también puede comprender un compuesto modificador de la viscosidad diseñado para facilitar la administración de la composición en el sujeto o para promover la biodisponibilidad en el sujeto. En otro aspecto más, el compuesto modificador de la viscosidad puede elegirse de manera que la composición no se disperse fácilmente después de ser administrada en el entorno de un ojo. Tales compuestos pueden mejorar la viscosidad de la composición e incluyen, entre otros: polioles monoméricos, tales como glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como polietilenglicol; diversos polímeros de la familia de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboximetilcelulosa sódica ("CMC"), hidroxipropilcelulosa ("HPC"); polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, tales como dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona; carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 o carbómero 974P; y polímeros de ácido acrílico. En general, una viscosidad deseada puede estar en el rango de alrededor de 1 a alrededor de 400 centipoises ("cps") o mPa.s.

[00200] Los ejemplos no limitativos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiamintetraacético ("EDTA"), ácido dietilentriaminpentakis(metilfosfónico), ácido etidróico, sal tetrasódica del ácido etidróico (también conocido como "HAP").

[00201] Si bien el amortiguador en sí es un "agente de ajuste de la tonicidad" y un "agente de ajuste del pH" que mantiene en general la solución oftálmica a una concentración de iones y un pH particulares, se pueden agregar "agentes de ajuste de tonicidad" adicionales para ajustar la tonicidad final de la solución. Las personas del oficio de nivel medio conocen bien tales agentes de ajuste de la tonicidad e incluyen, entre otros, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, urea, propilenglicol y glicerina. También se pueden utilizar diversas sales, incluso sales de haluro de un catión monovalente (por ejemplo, NaCl o KCl). Por lo general, la tonicidad de una formulación de la presente

invención está en el rango de alrededor de 200 a 400 mOsm/kg. Alternativamente, la tonicidad de una formulación de la presente invención está en el rango de alrededor de 220 a 400 mOsm/kg, o de alrededor de 220 a 350 mOsm/kg, o de alrededor de 220 a 300 mOsm/kg, o de alrededor de 250 a 350 mOsm/kg.

[00202] Los ejemplos no limitativos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales y ésteres; tocoferoles (tales como α -tocoferol) y tocotrienoles (vitamina E), y sus sales y ésteres (tales como vitamina E TGPS (succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000)); glutatión; ácido lipoico; ácido úrico; butilhidroxianisol ("BHA"); butilhidroxitolueno ("BHT"); butilhidroquinona terciaria ("TBHQ"); y antioxidantes polifenólicos (tales como ácido gálico, ácido cinámico, flavonoides y sus sales, ésteres y derivados).

[00203] Los ejemplos no limitativos de estabilizadores incluyen sacarosa, manitol, sorbitol y trehalosa.

[00204] Debe entenderse que las proporciones de los diversos componentes o mezclas pueden ajustarse según las circunstancias apropiadas.

[00205] En otro aspecto, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención y cantidades adecuadas de uno o más excipientes deseados se incorporan en una formulación para administración tópica o inyección en una porción del ojo, tal como el segmento anterior o posterior, o el humor vítreo. Una formulación inyectable puede comprender deseablemente un portador que proporcione una liberación sostenida de los ingredientes activos, tal como durante un periodo de más de 1 semana (o más de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses). En ciertas formas de realización, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención se incluye en un dispositivo de administración para la liberación sostenida de los ingredientes activos durante un largo período de tiempo, tal como 4, 5, 6 meses o más. Un ejemplo de tal dispositivo de administración se describe en las patentes estadounidenses 8.399.006 y 9.417.238.

[00206] En otro aspecto más, una composición que comprende una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención y excipientes deseados se liofiliza y se reconstituye con un portador líquido fisiológicamente aceptable sustancialmente inmediatamente antes de la administración a un sujeto.

[00207] En una forma de realización, un compuesto o composición de la presente invención se puede inyectar con una aguja de calibre fino, tal como calibre 25-35. Por lo

general, se administra a un paciente una cantidad de alrededor de 25 µl a alrededor de 100 µl de una composición que comprende alrededor de 25-4000 µg de una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención. En un aspecto, la proteína de fusión de anticuerpos tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12-29, 38-41, y 57-62, y variantes modificadas de manera conservadora de estas. Se selecciona una concentración de tal proteína de fusión de anticuerpos de los rangos divulgados anteriormente. Otras proteínas de fusión de anticuerpos que comprenden diversas unidades de unión a Ang-2, VEGF e IL-6R como se describe en la presente también se pueden incorporar en las composiciones divulgadas en la presente.

[00208] En otro aspecto más, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención se incorpora en un dispositivo oftálmico que comprende un material biodegradable, y el dispositivo se implanta en un tejido del segmento posterior de un sujeto para proporcionar un tratamiento o control a largo plazo (por ejemplo, más de alrededor de 1 semana, o más de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses) de una enfermedad, afección o trastorno angiogénico. Un médico experto podrá implantar tal dispositivo en el tejido ocular o periocular del sujeto. Ejemplos no limitativos de sistemas o dispositivos de implantes oftálmicos para la liberación sostenida de un ingrediente activo en las patentes estadounidenses 5.378.475; 5.773.019; 5.902.598; 6.001.386; 6.051.576 y 6.726.918.

[00209] En otro aspecto más, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno angiogénico oftálmico comprende administrar una composición que comprende una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención a un sujeto que la necesita.

[00210] En otro aspecto más, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno angiogénico oftálmico comprende administrar una composición que comprende una proteína de fusión de anticuerpos que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12-29, 38-41 y 57-62, y variantes modificadas de manera conservadora de esta a un sujeto que necesita tal tratamiento o control. Otras proteínas de fusión de anticuerpos que comprenden diversas unidades de unión a Ang-2, VEGF e IL-6R como se divulgan en la presente también se pueden usar en tal método.

[00211] En otro aspecto más, un método para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno angiogénico oftálmico que tiene una etiología en la angiogénesis

aberrante en el segmento posterior de un ojo comprende inyectar intravítreamente una composición que comprende una proteína de fusión de anticuerpos que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12-29, 38-41 y 57-62, y variantes modificadas de manera conservadora de esta.

[00212] En otra forma de realización, tal enfermedad, afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: edema macular resultante de diabetes, uveítis, oclusión de la vena central y de las ramas de la retina, neovascularización coroidea incluyendo degeneración macular neovascular relacionada con la edad (degeneración macular húmeda relacionada con la edad), vasculopatía coroidea polipoidea (PCV) y degeneración neovascular coroidea miópica, fuga vascular, retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, retinopatía del prematuro, neovascularización corneal, inflamación corneal y glaucoma neovascular.

[00213] En aun otro aspecto más, una composición de la presente invención se administra una vez a la semana, una vez al mes, una vez al año, dos veces al año, tres veces al año, cuatro veces al año o con una frecuencia adecuada que se determine que es adecuada para tratar o controlar una enfermedad, afección o trastorno inflamatorio del segmento anterior.

[00214] En otro aspecto más, una proteína de fusión de anticuerpos de la presente invención también se puede usar para el tratamiento o control de tumores, enfermedades o afecciones inflamatorias sistémicas o enfermedades autoinmunitarias, tal como artritis. Este tratamiento o control podrá efectuarse, por ejemplo, mediante administración sistémica. Los médicos podrán determinar o recomendar dosis y regímenes para el tratamiento de tales enfermedades o afecciones en particular.

EJEMPLO 1: expresión y purificación de proteínas de fusión de la presente invención

[00215] Las proteínas de fusión de la presente invención se expresaron con éxito en células de ovario de hámster chino ("CHO"). Con una ronda de purificación mediante cromatografía de afinidad, se logró una pureza de >95 % para la mayoría de las proteínas producidas.

[00216] Se sintetizaron cADN que codifican las secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión identificadas en la tabla 3, y se construyó un vector de expresión a base del sistema de vector circular pcDNA3.4 para cada cADN. El vector de expresión se usó para transfectar transitoriamente células CHO con medios de cultivo químicamente

definidos. La proteína producida se purificó mediante ultrafiltración en columna de afinidad de proteína A y luego se sometió a una filtración estéril de 0,2 µm para obtener la mayor parte de alta pureza. La pureza varió de 82.9 % a 100 % después de una ronda de purificación mediante cromatografía de afinidad y análisis mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC-HPLC).

Tabla 3

Rendimiento y pureza de proteínas

ID de molécula	ID alternativa	Proteína total (mg)	Pureza (SEC 214 nm) (%)	Pureza (SEC 280 nm) (%)
EB-105BI-7CA	B2138001	4,5	98,8	98,8
EB-105BI-7CB	B2138002	5,0	95,6	95,8
EB-105BI-10C	B2138003	16,9	94,1	94,4
EB-105BI-15CA	B2138004	8,5	97,3	97,4
EB-105BI-15CB	B2138005	0,8	96,2	96,3
EB-105BI-21C	B2138006	8,7	84,1	84,6
EB-105BI-Con4C	B2138007	7,8	82,9	83,3
EB-105BI-Con4-40CA	B2138008	14,9	100	100
EB-105BI-Con4-40CB	B2138009	15,0	96,7	96,8
EB-105BIc1	MFDDHD001	15,75	100	100
EB-105BIc2	MFDDHD002	25,87	95,9	96,6
EB-105BI d1	MFDDHD003	3,32	95,1	95,9
EB-105BI d2	MFDDHD004	1,90	100	100
EB-105BI d3	MFDDHD005	24,25	89,97	90,4
EB-105BI d4	MFDDHD006	9,03	99,5	99,6
EB-105BIe1	MFDDHD007	22,14	95,1	95,5
EB-10BIe2	MFDDHD008	12,80	98,5	98,5

EJEMPLO 2: afinidades de unión de ELISA para VEGF-A₁₆₅ humano

[00217] El ensayo ELISA se realizó con placas de 96 cavidades recubiertas con VEGF-A₁₆₅ humano recombinante (4 µg/ml, 50 µl/cavidad) a +4 °C durante 16 horas. Después del bloqueo no específico con el uso de 1 % de BSA a 25 °C durante 1 hora, se agregó una serie de diluciones de anticuerpos de prueba ("Abs") en las cavidades recubiertas y se incubaron a 25 °C durante 1 hora. Los Abs unidos se detectaron con un Ab secundario (anti-IgG1-Fc humano de cabra) conjugado con HRP seguido de lectura de OD₄₅₀. Las afinidades de unión de la serie EB-105 de moléculas de para VEGF-A₁₆₅ humano están en escalas subnanomolares y son comparables con aflibercept, faricimab y conbercept. Ver la figura 6A-C. Aflibercept y conbercept son dos proteínas de fusión Fc

humanas que se unen a VEGF-A, B y PIGF. Faricimab es un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF-A y Ang-2.

EJEMPLO 3: afinidades de unión de ELISA de B21138001-B21138009 para VEGF-B₁₆₇ humano

[00218] Se realizó el mismo procedimiento ELISA con VEGF-B₁₆₇ humano recombinante. Las afinidades de unión de la serie EB-105 de moléculas de para VEGF-B₁₆₇ humano están en escalas subnanomolares y son comparables con aflibercept y conbercept. Ver la figura 7.

EJEMPLO 4: afinidades de unión de ELISA de B21138001-B21138009 para PIGF humano

[00219] Se realizó el mismo procedimiento ELISA con PIGF humano recombinante. Las afinidades de unión de la serie EB-105 de moléculas de para PIGF humano están en escalas subnanomolares y son comparables con aflibercept y conbercept. Ver la figura 8A y B.

EJEMPLO 5: afinidades de unión de ELISA para IL-6R humana

[00220] Se realizó el mismo procedimiento ELISA con IL-6R humana recombinante. Las afinidades de unión de la serie EB-105 de moléculas de para IL-6R humana están en escalas subnanomolares y son comparables con tocilizumab y vobarilizumab. Tocilizumab es un mAb en estadio clínico contra IL-6R. Vobarilizumab es un anticuerpo de dominio único contra IL-6R. B781402 y B781405 son anticuerpos de fusión biespecíficos que inhiben VEGF-A, B, PIGF e IL-6R. Ver la figura 9A-C.

EJEMPLO 6: afinidades de unión de ELISA para Ang-2 humana

[00221] Se realizó el mismo procedimiento ELISA con Ang-2 humana recombinante. Las afinidades de unión de la serie EB-105 de moléculas de para Ang-2 humana están en escalas subnanomolares y son comparables con nesvacumab y faricimab. Nevascumab es un mAb contra Ang-2 humana. Faricimab es un anticuerpo biespecífico en estadio clínico para la inhibición de VEGF-A y Ang-2. Ver la figura 10A-C.

EJEMPLO 7: afinidades de unión de ELISA de B21138001, B21138003, B21138004, B21138006, B21138008 y B21138009 para Ang-1 humana

[00222] Se realizó el mismo procedimiento ELISA con Ang-1 humana recombinante. B21138001 mostró afinidades de unión muy bajas para Ang-1 humana. Las afinidades de B21138003 y B21138006 por Ang-1 humana son comparables con las de nesvacumab, pero algo superiores a las de faricimab. Ver la Figura 11.

EJEMPLO 8: ensayos de afinidad de unión SPR Biacore

[00223] El ensayo SPR Biacore se realizó a 25 °C con HBS-EP+ como amortiguador de ejecución. El ensayo se realizó mediante la inmovilización del anticuerpo anti-IgG humana (Fc) sobre la superficie del chip sensor CM5 y se determinó el nivel de inmovilización del ligando. La cantidad de anticuerpo anti-Fc acoplado al chip sensor CM5 fue de alrededor de 7000~14.000 unidades de respuesta (RU). Se inyectaron anticuerpos de puea sobre la superficie del chip sensor CM5 de la serie S como captura. Los analitos (proteínas diana) se diluyeron con amortiguador de ejecución en diferentes concentraciones y se inyectaron sobre la superficie del sensor como fase de asociación para mediciones de afinidad y cinética. Se usó el modelo de unión 1:1 para medir la afinidad de unión y/o la cinética.

[00224] Los ensayos SPR Biacore indican que las moléculas EB-105 se unen a las proteínas diana en escalas picomolares o subnanomolares (tablas 4 y 5). B21138001 y B21138002 se unen potentemente a VEGF-A₁₆₅, VEGF-B₁₆₇ y PIGF humanos, con afinidades de unión comparables con aflibercept. También se unen a IL-6R y Ang-2 humanos, con afinidades de unión comparables con tocilizumab y faricimab (tablas 4 y 5). Tocilizumab es un mAb en estadio clínico contra IL-6R humana. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico aprobado por la FDA que se une a VEGF-A y Ang-2 para el tratamiento de DME.

Tabla 4

Afinidades de unión de B21138001 y sus comparadores para proteínas diana medidas mediante ensayos SPR Biacore

Ligando	Analito	Chi ² (RU ²)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)	R _{máx} (RU)
---------	---------	-------------------------------------	-----------------------	----------------------	--------------------	-----------------------

B21138001	VEGF-A ₁₆₅	5.54E-02	3.22E+07	4.24E-04	1.32E-11	30,2
Aflibercept		1.06E-01	2.17E+07	5.59E-05	2.57E-12	42,2
B21138001	VEGF-B ₁₆₇	1.64E+00	4.21E+05	4.41E-04	1.05E-09	73,3
Aflibercept		9.36E-01	4.61E+05	8.54E-04	1.85E-09	52,2
B21138001	PIGF	7.03E-02	2.00E+07	8.41E-03	4.20E-10	22,5
Aflibercept		1.02E-01	6.13E+06	9.08E-04	1.48E-10	47,6
B21138001	IL-6R	2.87E-01	1.41E+06	7.76E-04	5.51E-10	66,5
Tocilizumab		2.01E-01	4.20E+05	4.60E-04	1.10E-09	56,1
B21138001	Angiopoyetina 2	1.36E-01	1.19E+06	3.66E-04	3.07E-10	36
Faricimab		3.90E-01	8.03E+05	9.94E-05	1.24E-10	80,4
B21138001	Angiopoyetina 1				Sin unión	
Chi² (RU²): bondad de ajuste reflejada por unidades de resonancia (RU). k_a: tasa de asociación de unión cinética. k_d: tasa de disociación de unión cinética. K_D: constante de unión de equilibrio calculada mediante k_d/k_a. R_{máx} (RU): respuesta máxima para la unión del analito.						

Tabla 5

Afinidades de unión de B21138002 y sus comparadores para proteínas diana medidas mediante ensayos SPR Biacore

Ligando	Analito	Chi ² (RU ²)	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)	R _{máx} (RU)
B21138002	VEGF-A ₁₆₅	5.72E-02	2.71E+07	6.79E-04	2.50E-11	60,9
Aflibercept		1.54E-01	1.74E+07	6.00E-05	3.44E-12	63,2
B21138002	VEGF-B ₁₆₇	2.33E+00	5.78E+05	5.42E-04	9.38E-10	74,9
Aflibercept		1.10E+00	5.62E+05	7.72E-04	1.37E-09	51,0
B21138002	PIGF	2.22E-01	1.58E+07	6.31E-03	4.00E-10	62,4
Aflibercept		7.59E-02	6.21E+06	6.61E-04	1.06E-10	48,2
B21138002	IL-6R	1.55E-01	1.47E+06	6.98E-04	4.74E-10	69,8
Tocilizumab		2.87E-02	3.73E+05	5.21E-04	1.40E-09	99,2
B21138002	Angiopoyetina 2	2.54E-01	8.78E+05	2.84E-04	3.23E-10	43,1
Faricimab		3.11E-01	7.42E+05	1.37E-04	1.84E-10	66,8

B21138002	Angiopoyetina 1				Sin unión	
Chi ² (RU ²): bondad de ajuste reflejada por unidades de resonancia (RU). k _a : tasa de asociación de unión cinética. k _d : tasa de disociación de unión cinética. K _D : constante de unión de equilibrio calculada mediante k _d /k _a . R _{máx} (RU): respuesta máxima para la unión del analito.						

Evaluación de funciones a base de células *in vitro* de proteínas de fusión de anticuerpos de la presente invención

[00225] EJEMPLO 9: inhibición de señalización de VEGFR-2 mediado por VEGF-A₁₆₅

[00226] Se estudió el efecto de las moléculas EB-105 sobre la inhibición de la señalización de VEGFR-2 mediado por VEGF-A₁₆₅ con una línea de células HEK-293 de ingeniería, en donde el gen de luciferasa de luciérnaga se expresa bajo el control de elementos de respuesta de linfocitos T activados por el factor nuclear (VEGFR-2-NF-AT). Se utilizaron aflibercept y faricimab como dos comparadores. Los resultados indican que las moléculas EB-105 son comparables con aflibercept y faricimab en la inhibición dependiente de la dosis de señalización de VEGFR-2 estimulado con VEGF-A₁₆₅. Ver la figura 12A-C.

[00227] Se incubaron diluciones en serie de moléculas EB-105, aflibercept y faricimab con 60 ng/ml de VEGF-A₁₆₅ humano a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregaron células indicadoras de luciferasa de VEGFR-2 a cada cavidad para estudiar los efectos de los materiales de prueba en la inhibición de señalización de VEGFR-2 mediado por VEGF-A₁₆₅. Las moléculas EB-105 son comparables con aflibercept y faricimab en la inhibición de señalización de VEGFR-2 estimulado por VEGF-A₁₆₅ de una manera de respuesta a la dosis, como lo indican los valores de IC₅₀ comparables. Aflibercept es una proteína de fusión Fc humana que contiene VEGFR-1-D2 y VEGFR-2-D3. Faricimab es un anticuerpo biespecífico que se une a VEGF-A y Ang-2.

EJEMPLO 10: inhibición de la interacción Ang-2/Tie-2

[00228] Se estudió el efecto de las moléculas EB-105 en la inhibición de la interacción Ang-2/Tie-2 mediante análisis de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) con células HEK-293 de ingeniería que sobreexpresan el receptor de Tie-2 humano, con faricimab y nesvacumab como dos comparadores. Nesvacumab es un mAb contra Ang-2. Se incubaron diluciones en serie de moléculas EB-105, faricimab y

nesvascumab con 100 ng/ml de Ang-2 humana a 4 °C durante 60 minutos, luego se agregaron células que expresaban Tie-2 a cada cavidad para estudiar los efectos de los anticuerpos de prueba en el bloqueo de la unión de Ang-2 al receptor de Tie-2 a través del análisis FACS. Nuestros resultados indican que las moléculas EB-105, en una manera de respuesta a la dosis, mostraron un efecto similar al nesvacumab y fueron más potentes que el faricimab en el bloqueo de la unión de Ang-2 al receptor de Tie-2. Ver la Figura 13A y B.

EJEMPLO 11: inhibición de la interacción Ang-1/Tie-2

[00229] Se estudió el efecto de las moléculas EB-105 en la interacción Ang-1/Tie-2 mediante análisis de FACS con células HEK-293 de ingeniería que sobreexpresan el receptor de Tie-2 humano (hTie-2), con faricimab y nesvascumab como dos comparadores. Se incubaron diluciones en serie de EB-105, faricimab, nesvascumab y hTie-2 con 2 µg/ml de Ang-1-Fc humana a 4 °C durante 60 minutos, luego se agregaron células que expresaban Tie-2 a cada cavidad para estudiar los efectos de los materiales de prueba en el bloqueo de la unión de Ang-1 al receptor de Tie-2. Se utilizó hTie-2 recombinante como control positivo. Al igual que faricimab y nesvascumab, la mayoría de las moléculas EB-105, incluidas B21138001, B21138002, B21138003, B21138006 y B21138007, no afectan la unión de Ang-1 al receptor de Tie-2. B21138004, B21138008 y B21138009 mostraron algunos efectos en la inhibición de la unión de Ang-1 al receptor de Tie-2. Ver la figura 14A y B.

EJEMPLO 12: inhibición de la unión de IL-6 a IL-6R

[00230] Se estudió el efecto de las moléculas EB-105 en el bloqueo de la unión de IL-6 a IL-6R mediante análisis de FACS con células CHO-S de ingeniería que sobreexpresan IL-6R humana, con tocilizumab y vobarilizumab como dos comparadores. Vobarilizumab es un anticuerpo de dominio único (también denominado nanocuerpo) contra IL-6R humana. Se incubaron diluciones en serie de moléculas EB-105, tocilizumab y vobarilizumab con IL-6 humana biotinilada a 4 °C durante 60 minutos, luego se agregaron células CHO-S que expresaban IL-6R a cada cavidad para estudiar los efectos de los materiales de prueba en el bloqueo de la unión de IL-6 biotinilada a IL-6R. Nuestros resultados indican que las moléculas EB-105 son comparables con tocilizumab y vobarilizumab en el bloqueo de la unión de IL-6 a IL-6R en una manera de respuesta a la dosis. Ver la figura 15A y B.

EJEMPLO 13:

[00231] Se realizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para evaluar las afinidades de unión entre especies de la molécula principal B21138002 para VEGF-A, IL-6R y Ang-2 en humanos, *Macaca mulatta*, conejos y ratas. B21138002 se une potentemente a VEGF-A₁₆₅, Ang-2 e IL-6R humano, de *Macaca mulatta* y de conejo a escalas subnanomolares. B21138002 se une a VEGF-A₁₆₅ y Ang-2 de rata, pero no a IL-6R. Ver la tabla 6.

Tabla 6

Afinidades de unión entre especies de B21138002 para proteínas diana medidas mediante ELISA

Especie	VEGF-A ₁₆₅ (nM)	Ang-2 (nM)	IL-6R (nM)
Ser humano	0,0621	0,0643	0,0359
Mono	0,0621	0,0729	0,0498
Conejo	0,0775	0,1726	0,0630
Rata	0,0207	0,5077	Sin unión

Estudios farmacológicos en dos modelos animales

[00232] B21138002, una proteína de fusión de anticuerpos principal de la presente invención, se formuló en una solución de amortiguador de fosfato para inyección intravítrea (IVT) para estudiar su eficacia y seguridad exploratoria en dos modelos animales: neovascularización prerretiniana (PRN) en conejos holandeses con cinturón y neovascularización coroidea inducida por láser (CNV) en *Macaca fascicularis* como se describe a continuación.

EJEMPLO 14: efecto de una inyección IVT de dosis única de B21138002 sobre la fuga vascular de la PRN en conejos

[00233] La PRN se indujo mediante inyección IVT de ácido DL- α -aminoadípico (DL-AAA, 80 mM, 50 μ l/ojo) en conejos holandeses con cinturón. Después de la confirmación del desarrollo de PRN ocho semanas después de la inyección de DL-AAA (figura 15, señalada con flechas en la primera fila/superior de las imágenes compuestas de angiografía con fluoresceína del fondo de ojo), cada ojo recibió una inyección IVT única

de 50 µl de vehículo, cantidades molares equivalentes de aflibercept (EYLEA®, 0,28 mg/ojo), faricimab (VABYSMO®, 0,36 mg/ojo) o B21138002 (0,5 mg/ojo) para estudiar sus efectos en la inhibición de la fuga vascular de la PRN existente. Se realizó una angiografía con fluoresceína del fondo del ojo (FFA) para monitorear los cambios en la fuga vascular a lo largo del tiempo. Como se demostró, B21138002 inhibió eficazmente la fuga vascular, con una eficacia aparente comparable con aflibercept y faricimab (figuras 16 y 17). Aflibercept y faricimab son tratamientos aprobados por la FDA para DME.

[00234] Fuga vascular persistente en el grupo tratado con vehículo antes, 7 y 14 días después de la inyección IVT (n=12). Los ojos que recibieron aflibercept (n=12), faricimab (n=6) o B21138002 (n=6) mostraron una inhibición altamente eficaz de la fuga vascular 7 y 14 días después del tratamiento. Las flechas más grandes en la figura 16 indican una fuga extensa de una PRN bien desarrollada, mientras que las flechas más pequeñas indican una fuga de fluoresceína residual de un área de un ojo tratado con faricimab. La figura 17 presenta los resultados del análisis cuantitativo del área de fuga vascular siete y catorce días después de las inyecciones IVT del vehículo y los materiales de prueba. Aflibercept, faricimab y B21138002 inhibieron eficazmente la fuga vascular siete y catorce días después de la inyección IVT, en comparación con la fuga previa a la dosis, con un valor $p < 0,01$.

[00235] EJEMPLO 15: efecto de una inyección IVT de dosis única de B21138002 sobre la fuga vascular en la neovascularización coroidea inducida por láser (CNV) en monos

[00236] Se estudió el efecto de B21138002 sobre la inhibición de la fuga vascular en la CNV inducida por láser en *Macaca fascicularis*, con aflibercept y faricimab como dos comparadores clínicos. El desarrollo de CNV se confirmó mediante FFA después de doce días de fotocoagulación láser intensiva. Dos días después (catorce días después de la fotocoagulación láser), cada ojo recibió una inyección IVT única de 50 µl de vehículo, 0,5 mg/ojo de aflibercept, faricimab o B21138002. Se realizaron fotografías de fondo de ojo en color y FFA para monitorear los cambios en el fondo de ojo y la fuga vascular 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento. De manera similar a nuestros hallazgos en el estudio de PRN inducida por DL-AAA en conejos, B21138002 inhibió eficazmente la fuga de las lesiones de CNV, con una eficacia aparente comparable con aflibercept y faricimab (figuras 18-20). Fuga vascular persistente de las lesiones de CNV en el grupo tratado con vehículo antes de la dosis y 1, 2 y 4 semanas después de la dosis (n=6). Los ojos que recibieron aflibercept, faricimab o B21138002 (n=3/grupo) mostraron una inhibición casi

completa de la fuga vascular 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento. La fotografía del fondo de ojo no mostró signos de inflamación retiniana aparente 4 semanas después de la inyección IVT de los materiales de prueba, incluidos el vehículo, aflibercept, faricimab y B21138002 (figura 18, última fila de imágenes del fondo de ojo).

[00237] La figura 19 muestra que el porcentaje de lesiones de CNV de grado IV en el grupo tratado con vehículo tendió a disminuir levemente con el tiempo, aunque los cambios no fueron estadísticamente significativos. Aflibercept (Eylea®) redujo drásticamente el número de lesiones de CNV de grado IV. Faricimab y B21138002 inhibieron completamente el desarrollo de lesiones de CNV de grado IV 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento. (Clasificación de las lesiones de CNV: Grado I; sin hiperfluorescencia, Grado II; tinción hiperfluorescente sin fuga de fluoresceína, Grado III; hiperfluorescencia temprana con fuga de fluoresceína leve confinada al borde de la quemadura por láser en la etapa tardía de FFA, Grado IV; hiperfluorescencia temprana con fuga de fluoresceína grave en la etapa tardía más allá del borde de la quemadura por láser. Las lesiones de grado IV se consideran de gran relevancia clínica).

[00238] La figura 20 muestra los resultados del análisis cuantitativo de la fuga vascular en la CNV inducida por láser en monos. El grupo tratado con vehículo mostró una fuga relativamente persistente de las lesiones de CNV antes de la dosis y 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento. B21138002 inhibió drásticamente la fuga de CNV, con una eficacia comparable con la de aflibercept (Eylea®) y faricimab 1, 2 y 4 semanas después del tratamiento.

LISTADO DE SECUENCIAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y AMINOÁCIDOS

[00239] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IWD SRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTII (SEQ ID NO: 1)

[00240] DVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRD
LKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEK (SEQ ID
NO: 2)

[00241] VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSP (SEQ ID NO: 3)

[00242] QVQLQESGPGLV RPSQTL SLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKS RVTMLRDT SKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 4)

[00243] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS
RLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 5)

[00244] AQTNFM PMDDLEQRLYEQFILQQGLE (SEQ ID NO: 6)

[00245] MGAQQKFQPLDELEQTLYEQFMLQQALE (SEQ ID NO: 7)

[00246] MGAQQKYQPLDEL DKTLYDQFMLQQGLE (SEQ ID NO: 8)

[00247] MGAQHTFQPLDELEETLYYQWLYDQLLE (SEQ ID NO: 9)

[00248] AQQEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO: 10)

[00249] AQTNIQEECEWDPWTCDHMPGKLE (SEQ ID NO: 11)

[00250] QVQLQESGPGLV RPSQTL SLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKS RVTMLRDT SKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSA
QTNFM PMDDLEQRLYEQFILQQGLE (SEQ ID NO: 12)

[00251] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMT EGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKNTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS

DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 13)

[00252] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSAQTNFMP
MDDLEQRLYEQFILQQGLE (SEQ ID NO: 14)

[00253] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 15)

[00254] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSM
GAQQKFQPLDELEQTLYEQFMLQQALE (SEQ ID NO: 16)

[00255] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE

KLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 17)

[00256] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSM
GAQQKYQPLDELDKTLTDQFMFLQGGLE (SEQ ID NO: 18)

[00257] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 19)

[00258] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSMGAQQK
YQPLDELDKTLTDQFMFLQGGLE (SEQ ID NO: 20)

[00259] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR

IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 21)

[00260] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSM
GAQHTFQPLDELEETLYYQWLYDQLE (SEQ ID NO: 22)

[00261] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO 23)

[00262] QVQLQESGPGLVRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSA
QEECEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO:24)

[00263] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 25)

[00264] QVQLQESGPGLVGPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSA
QTNIQEECEWDPWTCDHMPGKLE (SEQ ID NO: 26)

[00265] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 27)

[00266] QVQLQESGPGLVGPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIG
YISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWG
QGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSAQTNIQE
ECEWDPWTCDHMPGKLE (SEQ ID NO: 28)

[00267] SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKR
IIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGE
KLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYL
NWWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNT
LPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
EC (SEQ ID NO: 29)

[00268] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYDFVWVRQAPGKGLEFVSAI
SVEGEHTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAVKWSDYGPND
YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 30)

[00269] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLYFSSYDIAWVRQAPGKGLEFVSAI
DVSGEHTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAVKWSDYGPND
YWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 31)

[00270] EVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDAYAIGWFRQAPGKEREGVSTI
GKSDGSTCYADSVKGRFTISRDNANKNTVWLQMNSLRAEDTAVYYCAARPWWVGDP
PSI AAEYEDLWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 32)

[00271] EVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDEYAIGWFRQAPGKEREGVSCI
GKADGSTCYADSVKGRFTISRDNANKNTVWLQMNSLRAEDTAVYYCAARPWWVGDP
PSI GAEYEDLWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 33)

[00272] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFRFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
KINSGGGITYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRDEGPFGS
WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 34)

[00273] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS
DINSGGSETYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRDKGPFGS
WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 35)

[00274] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYDIIWVRQAPGKGLEFVSAI
TSGEHTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAVKWSDYGP
NDY WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 36)

[00275] EVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVSVI
GKSDGSTCYADSVKGRFTISRDNANKNTVWLQMNSLRAEDTAVYYCAARPWWVGDR
PSI

AAEYEDLWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 37)

[00276] MHSSALLCCLVLLTGVRQVQLQESGPGLVGPSQTLSTCTVSGYSITSDHA
WSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAV
YYCARSLARTTAMDYWGQGSGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLYFSSYDIWVRQAPGKGLEF
VSAIDVSGEHTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAVWSDYGP
DNDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 38)

[00277] MHSSALLCCLVLLTGVRASDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSP
NITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQT
NTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQS
GSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVITICRASQDISSYLNWYQQKPKGAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFT
ISSLQPEDATYYCQQGNTLPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL
LNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 39)

[00278] MHSSALLCCLVLLTGVRQVQLQESGPGLVGPSQTLSTCTVSGYSITSDHA
WSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAV
YYCARSLARTTAMDYWGQGSGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GGGGSGGGGSEVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDAYAIGWFRQAPGKEREG
VSTIGKSDGSTCYADSVKGRFTISRDNKNTVWLQMNSLRAEDTAVYYCAARPWWVGD
APSIAAEYEDLWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 40)

[00279] MHSSALLCCLVLLTGVRASDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSP
NITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQT

NTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQS
GSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVITICRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFT
ISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 41)

[00280] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGDDLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVG
VISRGGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCKTEIPYFDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)

[00281] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGESLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVG
VISRGGESTYYVDSVQGRFTISRDNANKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCKTEIPFGDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 43)

[00282] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGDLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVG
VISRTGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCKTEIPGGDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44)

[00283] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGESLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVG
VISRTGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCKTEIPGGDDVWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 45)

[00284] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFIDLDMGWYRQAPGNERQFVG
ISRTGGSTYYADSVQGRFTISRDNANKNTLYLMNSLRAEDTATYYCKTEIPGGDDYWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)

[00285] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFHLYDMGWYRQAPGNERQFVG
VISRGGGSTYYADSVQGRFTISRDNANKNTLYLMNSLRAEDTATYYCKTEIPGFQDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 47)

[00286] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPEFIDYDMGWYRQAPGNERQFVG
ISRGGGSTYYADSVQGRFTISRDNANKNTLYLMNSLRAEDTATYYCKTEIPFFDDYWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 48)

[00287] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFIDLDMGWYRQAPGNERQFVG
ISRGGGSVYYADSVQGRFTISRDNANKNTLYLMNSLRAEDTATYYCKTEIPGGPDYWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 49)

[00288] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFIDYDMGWYRQAPGNERQFVG
VISRGGGAVYYADSVQGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTATYYCKTEIPFFDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 50)

[00289] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPTFSNLDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPFSDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 51)

[00290] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVPTFGDLDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPFGDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 52)

[00291] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGDTFSNLDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPWADDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)

[00292] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVPTFSDVDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPFADDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 54)

[00293] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASVPWFNLDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGMTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPGSDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 55)

[00294] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGATFSNLDMGWYRQAPGKGLELVG
VISRTGGSTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEVPFDDDDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 56)

[00295] MHSSALLCCLVLLTGVRAEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGDDLSSVD
MGWYRQAPGKGLEFVGVISRGGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTVYLQMNSLRAEDT
AVYYCKTEIPYFDDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDTGRPFV
EMYSEIPEIIHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYK
EIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGI
DFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNSTFVRVHEKDHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGGGGGSGGGGSAQTNFMPMDMLEQRLYEQFILQQGLE (SEQ ID NO: 57)

[00296] MHSSALLCCLVLLTGVRAEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGDLSSVD
MGWYRQAPGKGLEFVGVISRTGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTVYLQMNSLRAEDT
AVYYCKTEIPGGDDYWGGGTLTVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDTGRPFV
EMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYK
EIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGI
DFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMT
KKNSTFVRVHEKDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGGGGGSGGGGSAQTNFMPMDDLEQRLYEQFILQQGLE (SEQ ID NO: 58)

[00297] MHSSALLCCLVLLTGVRAAQTNFMPMDDLEQRLYEQFILQQGLEGGGGSG
GGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPD
GKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELS
VGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGV
TRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLS
CAASGDDLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVGVISRGGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTV
YLQMNSLRAEDTAVYYCKTEIPYFDDYWGGGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 59)

[00298] MHSSALLCCLVLLTGVRAAQTNFMPMDDLEQRLYEQFILQQGLEGGGGSG
GGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPD
GKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELS
VGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGV
TRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLS
CAASGGDLSSVDMGWYRQAPGKGLEFVGVISRTGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTV
YLQMNSLRAEDTAVYYCKTEIPGGDDYWGGGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 60)

[00299] MHSSALLCCLVLLTGVRAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLYFSSYDI

AWVRQAPGKGLEFVSAIDVSGEHTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCNAVKWSDYGPDNDYWGGGTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYS
EIPeIIHMTegRELVIpCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLL
TCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNW
EYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNS
TFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGDDLSSVDMGWYRQAPGK
GLEFVGVISRGGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTVYLQMNSLRAEDTAVYYCKTEIPYF
DDYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 61)

[00300] MHSSALLCCLVLLTGVR AEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGDDLSSVD
MGWYRQAPGKGLEFVGVISRGGGSTYYVDSVQGRFTISRDNANTVYLQMNSLRAEDT
AVYYCKTEIPYFDDYWGQGT LTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEII
HMTegRELVIpCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEAT
VNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSS
KHQHKHKL VNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRV
HEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS
GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLYFSSYDIAWVRQAPGKGLEF
VSAIDVSGEHTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNAVKWSDYGP
DNDYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 62)

[00301] SDHAWS (SEQ ID NO: 63)

[00302] YISYSGITTYNPSLKS (SEQ ID NO: 64)

[00303] ARTTAMDY (SEQ ID NO: 65)

[00304] RASQDISSYLN (SEQ ID NO: 66)

[00305] YTSRLHS (SEQ ID NO: 67)

[00306] QQGNTLPYT (SEQ ID NO: 68)

[00307] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVS
GISWNSGRIGYADSVKGRFTISRDNALSLFLQMNGLRRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQ
GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVTYLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69)

[00308] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGAS
SLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYCQQANSFPYTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 70)

[00309] QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGHSISHDHAWSWVRQPPGEGLEWIG
FISYSGITNYPNLSLQGRVTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWG
EGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPPC
PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLY
SKLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHAHYTQKSLS LSP (SEQ ID NO: 71)

[00310] DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCQASTDISSHLNWYQQKPGKAPELLIYYGS
HLLSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCGQGNRLPYTFGQGTKVEIERTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)

[00311] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATC (SEQ ID NO: 73)

[00312] GACGTGGTGCTGAGCCCCAGCCACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAG
AAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAACCGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAA
CTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAGCACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGA

AGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAGTTCCTGAGCACCCCTGACCATCGACGGC
GTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACACCTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGA
CCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGCACGAGAAG (SEQ ID NO: 74)

[00313] GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC
AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGA
CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA
CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG (SEQ ID 75)

[00314] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT

GCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CG (SEQ ID NO: 76)

[00315] GACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGA
GACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACTG
GTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGATCTACTACACCAGTAGACT
GCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACCT
TCACTATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGGA
ACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG
GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT
GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGG
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGA
CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCCC
GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTGATTCTAGA (SEQ ID NO: 77)

[00316] AGTGCTCAGACCAATTTTATGCCTATGGATGATCTGGAACAGAGACTGTA
CGAACAGTTCATCCTCCAACAGGGACTG (SEQ ID NO: 78)

[00317] ATGGGCGCTCAGCAGAAGTTCCAGCCCCTGGACGAGCTGGAGCAGACC
CTGTACGAGCAGTTCATGCTCCAGCAGGCCCTGGAG (SEQ ID NO: 79)

[00318] ATGGGCGCTCAGCAGAAGTACCAGCCCCTGGACGAGCTGGACAAGACC
CTGTACGACCAGTTCATGCTCCAGCAGGGGCTGGAA (SEQ ID NO: 80)

[00319] ATGGGCGCTCAGCACACCTTCCAGCCCCTGGACGAGCTGGAGGAGACA
CTGTACTACCAGTGGCTCTACGACCAGCTGCTGGAG (SEQ ID NO: 81)

[00320] GCTCAGCAAGAAGAGTGTGAATGGGACCCTTGGACCTGTGAACACATGC
TGGA (SEQ ID NO: 82)

[00321] GCTCAGACCAATATTCAAGAAGAATGTGAATGGGACCCTTGGACCTGTG
ATCACATGCCCCGGCAAAGTGGAA (SEQ ID NO: 83)

[00322] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG

ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTGCTCAGAC
CAATTTTATGCCTATGGATGATCTGGAACAGAGACTGTACGAACAGTTCATCCTCCA
CAGGGACTGGAA (SEQ ID NO: 84)

[00323] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG

TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 85)

[00324] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAAGTCAACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA

GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAGCTCAGACCAATTTTATGCCTATG
GATGATCTGGAACAGAGACTGTACGAACAGTTCATCCTCCAACAGGGACTGGAA
(SEQ ID NO:86)

[00325] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGGCAGAGAGCTGGTGTATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATCTATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 87)

[00326] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGACTGGTGTAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC

CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTATGGGCG
CTCAGCAGAAGTTCCAGCCCCTGGACGAGCTGGAGCAGACCCTGTACGAGCAGTTC
ATGCTCCAGCAGGCCCTGGAG (SEQ ID NO: 88)

[00327] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGGCAGAGAGCTGGTGTATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGTAAGTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAAGCAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAACCTGCTGATCTACTACACCAGTAGAC

TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:89)

[00328] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTATGGGCG
CTCAGCAGAAGTACCAGCCCCTGGACGAGCTGGACAAGACCCTGTACGACCAGTTC

ATGCTCCAGCAGGGGCTGGAA (SEQ ID NO: 90)

[00329] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGCTGCTGATCTACTACACAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATCTATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 91)

[00330] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC

GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAATGGGCGCTCAGCAGAAGTACCA
GCCCCTGGACGAGCTGGACAAGACCCTGTACGACCAGTTCATGCTCCAGCAGGGGC
TGGA (SEQ ID NO: 92)

[00331] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGTATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAAGCAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAC TGTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG

GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 93)

[00332] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAGAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTATGGGCG
CTCAGCACACCTTCCAGCCCCTGGACGAGCTGGAGGAGACACTGTACTACCAGTGG
CTCTACGACCAGCTGCTGGAG (SEQ ID NO: 94)

[00333] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG

GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACACG
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAAGCAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGATCTACTACACAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 95)

[00334] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGAAGTCCGCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAAGTCAACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA

GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTGCTCAGCA
AGAAGAGTGTGAATGGGACCCTTGACCTGTGAACACATGCTGGAA (SEQ ID NO:
96)

[00335] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGTATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 97)

[00336] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGACTGGTGAGGCCTTCCAG

ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTGCTCAGAC
CAATATTCAAGAAGAATGTGAATGGGACCCTTGGACCTGTGATCACATGCCCGGCAA
ACTGGAA (SEQ ID NO: 98)

[00337] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG

TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCCTATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 99)

[00338] CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGACTGGTGAGGCCTTCCCAG
ACCCTGAGCCTGACATGCACAGTGAGCGGCTACAGCATCACAAGCGACCACGCCTG
GAGCTGGGTGAGACAGCCCCCGGAAGAGGCCTGGAATGGATCGGATATATCTCCT
ACTCAGGCATTACCACCTACAACCCCTCTCTGAAAAGCAGAGTGACCATGCTGAGAG
ATACTAGCAAGAACCAGTTTAGCCTGAGACTGTCTAGCGTGACTGCCGCCGACACCG
CCGTGTACTACTGCGCCAGATCCCTGGCCCCGGACCACAGCCATGGATTACTGGGGC
CAGGGAAGCCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
GACAAAAGTCAACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGA
GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA
GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCT
GCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCA
AAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA

GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC
CGGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAGCTCAGACCAATATTCAAGAAGAA
TGTGAATGGGACCCTTGGACCTGTGATCACATGCCCCGGCAAACCTGGAA (SEQ ID NO:
100)

[00339] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGGCAGAGAGCTGGTGTATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAACCTGCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATCTATCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 101)

[00340] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG
ATCTCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCTTCTGGCCGACCTTCTCCAGCTACGACTTTGT
TTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTTCGTGTCCGCCATCTCCGTTG
AGGGCGAGCACACCTACTATGCTGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGG
GATAACGCCAAGAATACCCTGTATCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCTGAGGACAC
CGCCGTGTATTACTGTAACGCCGTGAAGTGGAGCGACTACGGCCCCGACAACGATT

ACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCTCC (SEQ ID NO: 102)

[00341] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG
ATCTCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCTTCTGGCCTTTATTTCTCCAGCTACGACATCGC
TTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTTCGTGTCCGCCATCGATGTGT
CCGGCGAGCACACCTACTATGCTGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGG
GATAACGCCAAGAATACCCTGTATCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCTGAGGACAC
CGCCGTGTATTACTGTAACGCCGTGAAGTGGAGCGACTACGGCCCCGACAACGATT
ACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCTCC (SEQ ID NO: 103)

[00342] GAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCAGGAGG
AAGCCTGCGGCTGTCCTGTGCCGCTTCCGGCTTTACCCTGGATGCGTATGCTATCG
GCTGGTTTtaggcaggccccctggcaaggagagggagggcgtgtccacgatcggcaa
gtccgacggcagcacctgttacgccgacagcgtgaagggcaggttcaccatcagca
gggacaacgctaagaataccgtgtggctgcagatgaaactccctgCGGGCTGAGGAC
ACCGCCGTGTACTATTGCGCCGCTCGGCCCTGGTGGGTGGGCGACGCGCCTTCTAT
CGCTGCCGAGTACGAGTACGATCTGTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACCGTGAGC
TCC (SEQ ID NO: 104)

[00343] GAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCAGGAGG
AAGCCTGCGGCTGTCCTGTGCCGCTTCTGGCCTTTACCCTGGATGAGTATGCTATCGG
CTGGTTTtaggcaggccccctggcaaggagagggagggcgtgtcctgtatcggcaag
gCGGACGGCAGCACCTGTtacgccgacagcgtgaagggcaggttcaccatcagca
gggacaacgctaagaataccgtgtggctgcagatgaaactccctgCGGGCTGAGGAC
ACCGCCGTGTACTATTGCGCCGCTCGGCCCTGGTGGGTGGGCGACCCCTCCTTCTAT
CGGTGCCGAGTACGAGTACGATCTGTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACCGTGAGC
TCC (SEQ ID NO: 105)

[00344] CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGCCTGCGGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGATTCAGGTTTtagcagctacgccatgt
CCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCAAGATCAATAG
CGGCGGCGGCATCACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCAGGTTTaccatctcca
GGGATAACGCCAAGAATACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCTGAGGAC
ACCGCCGTGTATTACTGTGCGGACGAGGGCCCTTTTGGCAGCTGGGGCCAGGGCAC
CCAGGTGACAGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 106)

[00345] CAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGCCTGCGGCTGTCCTGTGCCGCCAGCGGATTCACCTTTtagcagctacgccatgt

CCTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGACATCAATAG
CGGCGGCAGTGAGACCTACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCA
GGGATAACGCCAAGAATACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCTGAGGAC
ACCGCCGTGTATTACTGTCTGGGACAAGGGCCCTTTTGGCAGCTGGGGCCAGGGCAC
CCAGGTGACAGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 107)

[00346] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGAGG
ATCTCTGAGGCTGTCCTGCGCCGCTTCTGGCCGGACCTTCTCCAGCTACGACATCAT
TTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAGTTCGTGTCCGCCATCTCCACGT
CCGGCGAGCACACCTACTATGCTGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGG
GATAACGCCAAGAATACCCTGTATCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCTGAGGACAC
CGCCGTGTATTACTGTAACGCCGTGAAGTGGAGCGACTACGGCCCCCAGAACGATT
ACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 108)

[00347] GAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCAGGAGG
AAGCCTGCGGCTGTCCTGTGCCGCTTCCGGCTTTACCCTGGATTACTATGCTATCGG
CTGGTTTAGGCAGGCCCCCTGGCAAGGAGAGGGAGGGCGTGTCCGTGATCGGCAAG
TCCGACGGCAGCACCTGTTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCAG
GGACAACGCTAAGAATACCGTGTGGCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCTGAGGACA
CCGCCGTGTACTATTGCGCCGCTCGGCCCTGGTGGGTGGGCGACAGGCCTTCTATC
GCTGCCGAGTACGAGTACGATCTGTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACCGTGAGCT
CC (SEQ ID NO: 109)

[00348] CAGGTTCAGCTCCAGGAGTCAGGCCCAGGACTCGTTAGGCCATCCCAGA
CACTCTCCCTCACATGCACAGTCTCCGGCTACTCCATCACATCAGACCACGCCTGGT
CCTGGGTCAGGCAGCCTCCTGGAAGAGGACTCGAATGGATCGGATATATCTCCTACT
CCGGCATTACCACCTACAACCCCTCACTGAAGTCCCGCGTGACCATGTTGAGAGATA
CTAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGACTGAGCTCCGTGACTGCCGCTGACACCGCT
GTTTACTATTGCGCCAGATCCCTGGCCCGGACCACAGCTATGGATTACTGGGGCCA
GGGAAGCCTGGTGACCGTTTCTTCCGCTAGCACCAAAGGTCCCAGCGTGTTCCAC
TCGCCCCGAGTTCAAAATCAACTTCTGGAGGCACCGCCGCCCTGGGTTGCCTGGTA
AAGGACTACTTCCCAGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGGGCACTGACATC
TGCGGTTTCATACTTTCCCGGCCGTGCTCCAGTCTTCAGGTCTGTATAGTCTCTCCTCT
GTGGTCACTGTCCCATCTAGCTCTCTGGGCACCCAAACCTACATATGCAACGTTAAT
CACAAGCCGAGCAATACTAAAGTTGACAAAAAGGTGGAACCCAAGTCTTGACAAAG
ACCCACACGTGTCCCCCCTGCCCGGCTCCTGAGCTGCTTGGCGGGCCCCAGCGTCTT
TCTCTTTCCCCCAAAGCCAAAAGATACCTTGATGATCAGCAGAACTCCCGAGGTGAC

ATGCGTCGTCGTGGACGTAAGCCATGAAGATCCCGAGGTTAAGTTCAACTGGTATGT
CGATGGCGTGGAAGTCCATAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAAGAGCAGTACAATTC
AACTTACCGGGTCGTTTCCGTTCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGTAA
AGAGTACAAGTGCAAAGTGTCTAACAAGGCACTCCCCGCCCCAATTGAGAAGACTAT
CTCCAAAGCTAAAGGGCAACCAAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCCCCCTCAA
GGGAAGAGATGACTAAGAACCAGGTTAGTCTCACCTGCTTGGTTAAAGGATTTTATC
CAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAATTATAAAA
CCACCCCCCCTGTTCTTGACAGTGACGGTAGTTTCTTCCTGTATTCCAAACTGACCGT
CGATAAGAGCAGATGGCAACAGGGAAATGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGAGG
CGCTCCATAATCATTACACACAAAAAAGTTTGTCCCTGAGCCCAGGCGGAGGAGGAA
GTGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTTTCAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCA
GCCTGGAGGAAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTGTACTTTAGCAGCTA
CGACATTGCATGGGTGAGGCAGGCACCTGGCAAGGGATTGGAGTTTGTGAGCGCCA
TCGACGTGAGCGGAGAGCATACATACTACGCTGACAGTGTGAAGGGCCGGTTTACC
ATCTCCAGGGACAACGCTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGC
AGAGGACACAGCAGTGTACTACTGCAACGCAGTGAAATGGAGCGATTACGGACCAG
ACAACGACTACTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 110)

[00349] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAAGACAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAACCTGCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC

TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID No: 111)

[00350] CAGGTTCAGCTCCAGGAGTCAGGCCCAGGACTCGTTAGGCCATCCCAGA
CACTCTCCCTCACATGCACAGTCTCCGGCTACTCCATCACATCAGACCACGCCTGGT
CCTGGGTCAGGCAGCCTCCTGGAAGAGGACTCGAATGGATCGGATATATCTCCTACT
CCGGCATTACCACCTACAACCCCTCACTGAAGTCCCGCGTGACCATGTTGAGAGATA
CTAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGACTGAGCTCCGTGACTGCCGCTGACACCGCT
GTTTACTATTGCGCCAGATCCCTGGCCCGGACCACAGCTATGGATTACTGGGGCCA
GGGAAGCCTGGTGACCGTTTCTTCCGCTAGCACCAAAGGTCCCAGCGTGTTCCAC
TCGCCCCGAGTTCAAATCAACTTCTGGAGGCACCGCCGCCCTGGGTGCTGTA
AAGGACTACTTCCCAGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGGGCACTGACATC
TGGCGTTCATACTTTCCCGGCCGTGCTCCAGTCTTCAGGTCTGTATAGTCTCTCCTCT
GTGGTCACTGTCCCATCTAGCTCTCTGGGCACCCAAACCTACATATGCAACGTTAAT
CACAAGCCGAGCAATACTAAAGTTGACAAAAAGGTGGAACCCAAGTCTTGTGACAAG
ACCCACACGTGTCCCCCCTGCCCGGCTCCTGAGCTGCTTGGCGGGCCCCAGCGTCTT
TCTCTTTCCCCCAAAGCCAAAAGATACCTTGATGATCAGCAGAACTCCCGAGGTGAC
ATGCGTCGTCGTGGACGTAAGCCATGAAGATCCCGAGGTTAAGTTCAACTGGTATGT
CGATGGCGTGGAAGTCCATAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAAGAGCAGTACAATTC
AACTTACCGGGTCGTTTCCGTTCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGTAA
AGAGTACAAGTGCAAAGTGTCTAACAAGGCACTCCCCGCCCAATTGAGAAGACTAT
CTCCAAAGCTAAAGGGCAACCAAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCCCCCTCAA
GGGAAGAGATGACTAAGAACCAGGTTAGTCTCACCTGCTTGGTTAAAGGATTTTATC
CAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAATTATAAAA
CCACCCCCCCTGTTCTTGACAGTGACGGTAGTTTCTTCTGTATTCCAACTGACCGT
CGATAAGAGCAGATGGCAACAGGGAAATGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCATGAGG
CGCTCCATAATCATTACACACAAAAAAGTTTGTCCCTGAGCCCAGGCGGAGGAGGAA
GTGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTTCAAGTTGCAGGAGAGCGGGGGAGGATTGGTGCA
GCCTGGAGGAAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTTACATTGGACGCAT
ACGCTATTGGATGGTTCAGGCAGGCACCTGGCAAGGAGAGGGAGGGAGTTAGCACT
ATCGGCAAGAGTGACGGCAGCACATGCTACGCCGACTCCGTTAAGGGCAGGTTTAC
CATTTCCCGGGACAACGCCAAGAACACCGTGTGGCTGCAGATGAACAGCCTGAGGG
CCGAGGACACAGCAGTGTATTATTGCGCCGCCAGGCCCTGGTGGGTGGAGACGCT

CCTTCTATCGCCGCCGAGTACGAGTACGACCTGTGGGGACAGGGCACCCAGGTTAC
TGTGTCCAGC (SEQ ID NO: 112)

[00351] AGCGACACCGGCAGACCCTTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGAG
ATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTGATCCCCTGCAGAGTGACCAGCCC
CAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTCCCCCTGGACACCCTGATCCCCGACGGCA
AGAGAATCATCTGGGACAGCAGAAAGGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAG
GAGATCGGCCTGCTGACCTGCGAGGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAA
CTACCTGACCCACAGACAGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCCAGCC
ACGGCATCGAGCTGAGCGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAGCTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCACCAGC
ACAAGAAGCTGGTGAACAGAGACCTGAAGACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAG
TTCCTGAGCACCTGACCATCGACGGCGTGACCAGAAGCGACCAGGGCCTGTACAC
CTGCGCCGCCAGCAGCGGCCTGATGACCAAGAAGAAGCAGCACCTTCGTGAGAGTGC
ACGAGAAGGACATTCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGG
AGACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGACATCTCCAGCTACCTGAACT
GGTATCAGCAGAAACCCGGCAAAGCCCCAAAAGTCTGCTGATCTACTACACCAGTAGAC
TGCACAGCGGCGTGCCAGCAGATTCTCAGGAAGCGGCTCCGGAACCGACTTCACC
TTCATCTCAGCAGCCTGCAGCCCGAAGATATTGCTACTTACTACTGCCAGCAGGGG
AACACCCTGCCCTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCTCTGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC
TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCC
CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 113)

[00352] GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGG
CTCACTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAGATGATTTAAGTAGCGTAGACATGGG
CTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTTGTGCGCGTTATTAGCCGTG
GTGGTGGTAGCACATACTATGTAGACTCCGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGAG
ACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACAG
GCCGTGTATTACTGTAAGACAGAAATTCCATATTTTGATGACTACTGGGGCCAGGGG
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 114)

[00353] GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGG
CTCACTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAGAGTCCTTAAGTAGCGTAGACATGGG

CTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTTGTCTGGCGTTATTAGCCGTG
GTGGTGAGAGCACATACTATGTAGACTCCGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGA
GACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACAC
GGCCGTGTATTACTGTAAGACAGAAATTCATTTGGGGATGACTACTGGGGCCAGGG
GACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 115)

[00354] GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGG
CTCACTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAGGTGATTTAAGTAGCGTAGACATGGG
CTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTTGTCTGGCGTTATTAGCAGGA
CGGGTGGTAGCACATACTATGTAGACTCCGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGA
GACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACAC
GGCCGTGTATTACTGTAAGACAGAAATTCAGGGGGGGATGACTACTGGGGCCAGG
GGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 116)

[00355] GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGG
CTCACTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAGAGTCCTTAAGTAGCGTAGACATGGG
CTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTTTGTCTGGCGTTATTAGCCGTA
CGGGTGGTAGCACATACTATGTAGACTCCGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGA
GACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACAC
GGCCGTGTATTACTGTAAGACAGAAATTCAGGGGGGGATGACGTTTGGGGCCAGG
GGACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 117)

[00356] GAGGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGGGGGGGGCTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCAAGCGGGGGGACATTCATTGATTTGGACATGG
GATGGTACAGGCAGGCACCTGGAAACGAGAGGCAGTTTGTGGGGGTGATTTCCCGG
ACTGGAGGATCCACATACTACGCTGACAGCGTGCAGGGGAGGTTACCATCTCCCG
GGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACA
CTGCTACCTATTACTGCAAGACCGAGATTCCCGGAGGAGACGACTACTGGGGCCAG
GGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 118)

[00357] GAGGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGGGGGGGGCTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCAAGCGGGGGGACATTCATCTGTACGACATGG
GATGGTACAGGCAGGCACCTGGAAACGAGAGGCAGTTTGTGGGGGTGATTTCCCGG
GGCGGAGGATCCACATACTACGCTGACAGCGTGCAGGGGAGGTTACCATCTCCCG
GGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACA
CTGCTACCTATTACTGCAAGACCGAGATTCCCGGATTTGAGGACTACTGGGGCCAGG
GCACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 119)

[00358] GAGGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGGGGGGGGCTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCAAGCGGGCCGGAGTTCATTGATTACGACATGG
GATGGTACAGGCAGGCACCTGGAAACGAGAGGCAGTTTGTGGGGGTGATTTCCCGC
GGCGGAGGATCCACATACTACGCTGACAGCGTGCAGGGGAGGTTACCATCTCCCG
GGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACA
CTGCTACCTATTACTGCAAGACCGAGATTCCCTTTTTTGACGACTACTGGGGCCAGG
GCACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 120)

[00359] GAGGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGGGGGGGGCTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCAAGCGGGGGGACATTCATTGATCTGGACATGG
GATGGTACAGGCAGGCACCTGGAAACGAGAGGCAGTTTGTGGGGGTGATTTCCCGC
GGCGGAGGATCCGTTTACTACGCTGACAGCGTGCAGGGGAGGTTACCATCTCCCG
GGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACA
CTGCTACCTATTACTGCAAGACCGAGATTCCCGGAGGACCTGACTACTGGGGCCAG
GGCACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 121)

[00360] GAGGTGCAGTTGGTGGAGAGCGGGGGGGGGCTGGTGCAGCCTGGAGG
AAGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCAAGCGGGGGGACATTCATTGATTACGACATGG
GATGGTACAGGCAGGCACCTGGAAACGAGAGGCAGTTTGTGGGGGTGATTTCCCGC
GGCGGAGGAGCTGTTTACTACGCTGACAGCGTGCAGGGGAGGTTACCATCTCCCG
GGACAACGCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACA
CTGCTACCTATTACTGCAAGACCGAGATTCCCTTTTTTGACGACTACTGGGGCCAGG
GCACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 122)

[00361] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGGTCCTACATTTTCCAACCTCGACATGGGC
TGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGAC
AGGAGGGTCCACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGGG
ACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACCG
CAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCTTTTCTGACGATTACTGGGGACAGGGCA
CACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 123)

[00362] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGTGCCGACATTTGGGGATCTCGACATGGG
CTGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGA
CAGGAGGGTCCACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGG
GACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACC

GCAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCTTTGGGGACGATTACTGGGGACAGGG
CACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 124)

[00363] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGGGGATACATTTTCCAACCTCGACATGGGC
TGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGAC
AGGAGGGTCCACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGGG
ACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACCG
CAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCTGGGCGGACGATTACTGGGGACAGGG
CACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 125)

[00364] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGTGCCGACATTTTCCGATGTGGACATGGGC
TGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGAC
AGGAGGGTCCACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGGG
ACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACCG
CAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCTTTGCTGACGATTACTGGGGACAGGGC
ACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 126)

[00365] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGTGCCGTGGTTTTCCAACCTCGACATGGGC
TGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGAC
AGGAGGGATGACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGGG
ACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACCG
CAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCGGCTCGGACGATTACTGGGGACAGGGC
ACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 127)

[00366] CAGGTCCAGCTCGTCGAGTCAGGCGGCGGCCTCGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGTTGTGCAGCCAGCGGGGCGACATTTTCCAACCTCGACATGGG
CTGGTACAGGCAGGCACCCGGCAAAGGGCTGGAGCTGGTGGGCGTTATTTCTCGGA
CAGGAGGGTCCACATACTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGG
GACAATGCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCTTGAGGGCTGAGGACACC
GCAGTGTACTACTGCAAGACCGAGGTGCCCTTTGATGACGATTACTGGGGACAGGG
CACACTGGTGACCGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 128)

[00367] GAGGTTCA GTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGTCTGTGCCGCCAGCGGGGATGATTTGAGCTCCGTTGACATGGG
ATGGTACAGGCAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTTCGTGGGAGTGATTAGCAGG

GGGGGAGGAAGCACATACTACGTGGACTCCGTGCAGGGAAGGTTTACAATCTCCCG
GGACAACGCTAAGAACACAGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGACA
CAGCAGTGTACTACTGCAAAACCGAGATTCCCTATTTTGACGATTACTGGGGCCAGG
GCACACTGGTGACCGTTAGTTCCGGAGGATCTGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGG
AAGTGGAGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAGACACAGGAAGGCCTTTTG
TTGAGATGTATAGCGAGATTCCCGAGATCATTACATGACCGAAGGGCGGGAGCTG
GTGATTCCCTGTAGGGTTACCAGCCCCAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTTCCC
CTGGACACACTGATCCCCGACGGCAAAAGAATCATCTGGGACTCCCGGAAGGGATT
TATCATTTCCAACGCCACCTACAAGGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCAACCGT
GAACGGCCACCTCTATAAGACCAACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACAATCAT
TGACGTGGTGCTCTCCCCCTCCACGGAATTGAGCTGTCCGTTGGCGAGAACTGG
TGCTGAACTGCACCGCCAGGACCGAACTGAACGTGGGAATCGACTTCAACTGGGAA
TACCCTCCAGCAAGCACCAGCACAAAGAAGCTGGTGAACAGGGACCTGAAAACCCA
GAGCGGCTCCGAAATGAAAAAGTTCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCA
GGTCCGACCAGGGCCTGTACACCTGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAG
AACTCCACCTTCGTGAGGGTGCACGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTG
CCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT
AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG
CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG
TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGT
GGTGGATCAGCTCAGACAAATTTATGCCTATGGATGATTTGGAGCAGAGGCTGTAC
GAACAGTTCATCCTGCAGCAGGGCCTGGAA (SEQ ID NO: 129)

[00368] GAGGTTCA GTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGTCTGTGCCGCCAGCGGGGGAGACTTGTCTCCGTGGACATGGG
ATGGTACAGGCAGGCCCTGGAAAGGGATTGGAGTTTGTGGGGGTTATTTCCCGGA
CTGGAGGGTCCACCTATTATGTTGACAGTGTGCAGGGACGGTTTACCATTTCTAGGG
ACAACGCTAAGAACACAGTTTACCTGCAGATGAATAGCTTGAGGGCTGAGGACACTG

CTGTGTATTATTGCAAGACCGAGATTCCAGGAGGAGACGACTACTGGGGCCAGGGA
ACACTGGTGACCGTGAGTTCCGGAGGATCTGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAA
GTGGAGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGTGGTGGATCAGACACAGGAAGGCCTTTTGT
GAGATGTATAGCGAGATTCCCGAGATCATTACATGACCGAAGGGCGGGAGCTGGT
GATTCCCTGTAGGGTTACCAGCCCCAACATCACCGTGACCCTGAAGAAGTTTCCCCT
GGACACACTGATCCCCGACGGCAAAGAATCATCTGGGACTCCCGGAAGGGATTTA
TCATTTCCAACGCCACCTACAAGGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCAACCGTGA
ACGGCCACCTCTATAAGACCAACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACAATCATTG
ACGTGGTGCTCTCCCCCTCCACGGAATTGAGCTGTCCGTTGGCGAGAACTGGTG
CTGAACTGCACCGCCAGGACCGAACTGAACGTGGGAATCGACTTCAACTGGGAATA
CCCCTCCAGCAAGCACCAGCACAGAAGCTGGTGAACAGGGACCTGAAAACCCAGA
GCGGCTCCGAAATGAAAAAGTTCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGG
TCCGACCAGGGCCTGTACACCTGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAGAA
CTCCACCTTCGTGAGGGTGCACGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAG
GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG
CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATA
ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC
ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGAGGAGGTTCTGGAGGT
GGTGGATCAGCTCAGACAAATTTTCATGCCTATGGATGATTTGGAGCAGAGGCTGTAC
GAACAGTTCATCCTGCAGCAGGGCCTGGAA (SEQ ID NO: 130)

[00369] GCTCAGACAAATTTTCATGCCTATGGATGATTTGGAGCAGAGGCTGTACGA
ACAGTTCATCCTGCAGCAGGGCCTGGAAGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGC
TCTGGTGGAGGCGGTAGTTCCGATACCGGTCGTCCTTTTGTGAGATGTACTCCGAG
ATCCCCGAGATTATTCACATGACCGAGGGCCGCGAGCTGGTGATTCCTTGTCTGTG
ACCTCCCCTAACATCACCGTTACCCTGAAGAAGTTTCCCCTGGATACACTGATCCCT
GATGGCAAGAGGATTATCTGGGACTCCAGGAAGGGATTTCATTATTTCCAACGCCACC
TACAAGGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCCACAGTTAACGGCCACCTCTACAA

GACCAACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACCATCATCGACGTCGTGCTCAGCC
CCTCCCACGGAATTGAGCTGTCCGTCGGAGAAAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCC
AGAACCGAACTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCTCCTCCAAACAC
CAGCACAAAGAACTCGTCAACAGGGACCTGAAAACCTCAATCTGGCTCCGAAATGAAA
AAGTTCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGGTCCGACCAGGGCCTGTA
CACCTGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAGAACTCCACCTTCGTGAGGG
TGCACGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC
CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGC
GGTAGTGAGGTTCAAGTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGAGGAA
GTTTGAGGTTGTCCTGTGCCGCCAGCGGGGATGATTTGAGCTCCGTTGACATGGGA
TGGTACAGGCAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTTCGTGGGAGTGATTAGCAGGG
GGGGAGGAAGCACATACTACGTGGACTCCGTGCAGGGAAGGTTTACAATCTCCCGG
GACAACGCTAAGAACACAGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGACAC
AGCAGTGTACTACTGCAAAACCGAGATTCCCTATTTTGACGATTACTGGGGCCAGGG
CACACTGGTGACCGTTAGTTCC (SEQ ID NO: 131)

[00370] GCTCAGACAAATTTTCATGCCTATGGATGATTTGGAGCAGAGGCTGTACGA
ACAGTTCATCCTGCAGCAGGGCCTGGAAGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGC
TCTGGTGGAGGCGGTAGTTCCGATACCGGTCGTCCTTTTGTGAGATGTAATCCGAG
ATCCCCGAGATTATTCACATGACCGAGGGCCGCGAGCTGGTGATTCCTTGTGCTGTG
ACCTCCCCTAACATCACCGTTACCCTGAAGAAGTTTCCCCTGGATACACTGATCCCT
GATGGCAAGAGGATTATCTGGGACTCCAGGAAGGGATTCAATTTTCCAACGCCACC
TACAAGGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCCACAGTTAACGGCCACCTCTACAA
GACCAACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACCATCATCGACGTCGTGCTCAGCC
CCTCCCACGGAATTGAGCTGTCCGTCGGAGAAAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCC

AGAACCGAACTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCTCCTCCAAACAC
CAGCACAAGAACTCGTCAACAGGGACCTGAAAACCTCAATCTGGCTCCGAAATGAAA
AAGTTCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGGTCCGACCAGGGCCTGTA
CACCTGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAGAACTCCACCTTCGTGAGGG
TGCACGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTG
GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
CGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC
CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGAC
CTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGC
GGTAGTGAGGTTCAAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGAGGAA
GTTTGAGGTTGTCCTGTGCCGCCAGCGGGGGAGACTTGTCCTCCGTGGACATGGGA
TGGTACAGGCAGGCCCTGGAAAGGATTGGAGTTTGTGGGGGTTATTTCCCGGAC
TGGAGGGTCCACCTATTATGTTGACAGTGTGCAGGGACGGTTTACCATTCTAGGGA
CAACGCTAAGAACACAGTTTACCTGCAGATGAATAGCTTGAGGGCTGAGGACACTGC
TGTGTATTATTGCAAGACCGAGATTCCAGGAGGAGACGACTACTGGGGCCAGGGAA
CACTGGTGACCGTGAGTTCC (SEQ ID NO: 132)

[00371] GAGGTTCAAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTGTACTTTAGCAGCTACGACATTGCA
TGGGTGAGGCAGGCACCTGGCAAGGATTGGAGTTTGTGAGCGCCATCGACGTGA
GCGGAGAGCATACTACTACGCTGACAGTGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCAGG
GACAACGCTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCAGAGGACAC
AGCAGTGTACTACTGCAACGCAGTGAAATGGAGCGATTACGGACCAGACAACGACTA
CTGGGGACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCTAGCGGTGGTGGCGGATCAGGTGGG
GGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTAGTTCCGATACCGGTCGTCCTTTTGTGAGATGTA
CTCCGAGATCCCCGAGATTATTCACATGACCGAGGGCCGCGAGCTGGTGATTCTT
GTCGTGTGACCTCCCCTAACATCACCGTTACCCTGAAGAAGTTTCCCCTGGATACAC
TGATCCCTGATGGCAAGAGGATTATCTGGGACTCCAGGAAGGGATTCAATTATTTCCA

ACGCCACCTACAAGGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCCACAGTTAACGGCCAC
CTCTACAAGACCAACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACCATCATCGACGTCGTG
CTCAGCCCCTCCCACGGAATTGAGCTGTCCGTGCGAGAAAAGCTGGTGCTGAACTG
CACCGCCAGAACCGAACTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCTCCT
CCAAACACCAGCACAAGAACTCGTCAACAGGGACCTGAAAACCTCAATCTGGCTCCG
AAATGAAAAAGTTCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGGTCCGACCAG
GGCCTGTACACCTGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAGAACTCCACCTT
CGTGAGGGTGCACGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCA
TGATCTCCCGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGAC
AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCA
GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA
CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG
GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGG
TGGAGGCGGTAGTGAGGTTCAAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCT
GGAGGAAGTTTGAGGTTGTCCTGTGCCGCCAGCGGGGATGATTTGAGCTCCGTTGA
CATGGGATGGTACAGGCAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTTCGTGGGAGTGATTA
GCAGGGGGGGAGGAAGCACATACTACGTGGACTCCGTGCAGGGAAGGTTTACAATC
TCCCGGGACAACGCTAAGAACACAGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCAGGGCCGA
GGACACAGCAGTGTACTACTGCAAAACCGAGATTCCCTATTTTGACGATTACTGGGG
CCAGGGCACACTGGTGACCGTTAGTTCC (SEQ ID NO: 133)

[00372] GAGGTTCAAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGAGGA
AGTTTGAGGTTGTCCTGTGCCGCCAGCGGGGATGATTTGAGCTCCGTTGACATGGG
ATGGTACAGGCAGGCACCCGGAAAGGGACTGGAGTTCGTGGGAGTGATTAGCAGG
GGGGGAGGAAGCACATACTACGTGGACTCCGTGCAGGGAAGGTTTACAATCTCCCG
GGACAACGCTAAGAACACAGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCAGGGCCGAGGACA
CAGCAGTGTACTACTGCAAAACCGAGATTCCCTATTTTGACGATTACTGGGGCCAGG
GCACACTGGTGACCGTTAGTTCCGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGG
TGGAGGCGGTAGTTCCGATACCGGTCGTCCTTTTGTGAGATGTACTCCGAGATCCC

CGAGATTATTACATGACCGAGGGCCGCGAGCTGGTGATTCCTTGTCGTGTGACCTC
CCCTAACATCACCGTTACCCTGAAGAAGTTTCCCCTGGATACACTGATCCCTGATGG
CAAGAGGATTATCTGGGACTCCAGGAAGGGATTATTATTTCCAACGCCACCTACAA
GGAGATCGGCCTCCTGACCTGCGAAGCCACAGTTAACGGCCACCTCTACAAGACCA
ACTACCTGACACACCGGCAGACCAACACCATCATCGACGTCGTGCTCAGCCCCTCC
CACGGAATTGAGCTGTCCGTGCGAGAAAAGCTGGTGCTGAACTGCACCGCCAGAAC
CGAACTGAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCTCCTCCAAACACCAGC
ACAAGAACTCGTCAACAGGGACCTGAAAACCTCAATCTGGCTCCGAAATGAAAAAGT
TCCTGTCCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGGTCCGACCAGGGCCTGTACACC
TGCGCCGCCTCCTCCGGCCTGATGACCAAGAAGAACTCCACCTTCGTGAGGGTGCA
CGAGAAGGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
CCCCCGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC
CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC
TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTGGTGGTGGCGGATCAGGTGGGGGAGGCTCTGGTGGAGGCGGTA
GTGAGGTTCAGTTGGTGGAGTCCGGGGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGAAGTTTG
AGGTTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTGTACTTTAGCAGCTACGACATTGCATGGGTG
AGGCAGGCACCTGGCAAGGGATTGGAGTTTGTGAGCGCCATCGACGTGAGCGGAG
AGCATACATACTACGCTGACAGTGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCAGGGACAACG
CTAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCAGAGGACACAGCAGTG
TACTACTGCAACGCAGTGAAATGGAGCGATTACGGACCAGACAACGACTACTGGGG
ACAGGGAACCCTCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 134)

[00373] AGCGACCACGCCTGGAGC (SEQ ID NO: 135)

[00374] TACATCAGCTACAGCGGCATCACACCTACAACCCCAGCCTGAAGAGC
(SEQ ID NO: 136)

[00375] GCCAGGACCACCGCCATGGACTAC (SEQ ID NO: 137)

[00376] TACACCAGCAGGCTGCACAGC (SEQ ID NO: 138)

[00377] AGGGCCAGCCAGGACATCAGCAGCTACCTGAAC (SEQ ID NO: 139)

[00378] CAGCAGGGCAACACCCTGCCCTACACC (SEQ ID NO: 140)

[00379] .

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eluminex Biosciences Ltd

<120> Proteínas de fusión multiespecíficas dirigidas a factores angiogénicos

<130> EB-004

<160> 140

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 102

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile
100

<210> 2

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 20 25 30
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 35 40 45
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 50 55 60
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 65 70 75 80
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 85 90 95
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 100 105 110
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 115 120 125
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 130 135 140
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
225 230

<210> 4

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de tocilizumab

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 5

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de tocilizumab

<400> 5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 6

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 6

Ala Gln Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg Leu Tyr
1 5 10 15

Glu Gln Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu
20 25

<210> 7
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 7

Met Gly Ala Gln Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr
1 5 10 15

Leu Tyr Glu Gln Phe Met Leu Gln Gln Ala Leu Glu
20 25

<210> 8
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 8

Met Gly Ala Gln Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr
1 5 10 15

Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu Gln Gln Gly Leu Glu
20 25

<210> 9
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 9

Met Gly Ala Gln His Thr Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr
1 5 10 15

Leu Tyr Tyr Gln Trp Leu Tyr Asp Gln Leu Leu Glu
20 25

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia artificial

<400> 10

Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met
1 5 10 15

Leu Glu

<210> 11

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia artificial

<400> 11

Ala Gln Thr Asn Ile Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys
1 5 10 15

Asp His Met Pro Gly Lys Leu Glu
20

<210> 12

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 12

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln
450 455 460

Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg Leu Tyr Glu Gln
465 470 475 480

Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu
485

<210> 13

<211> 419

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 13

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180 185 190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Ile Gln
 195 200 205
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 210 215 220
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 225 230 235 240
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
 245 250 255
 Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 260 265 270
 Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
 275 280 285
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
 290 295 300
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 305 310 315 320
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 325 330 335
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 340 345 350
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 355 360 365
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 370 375 380
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 385 390 395 400
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 14

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
 85 90 95
 Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
 115 120 125
 Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
 130 135 140
 His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
 145 150 155 160
 Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
 165 170 175
 Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
 180 185 190
 Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Ile Gln
 195 200 205
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 210 215 220
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 225 230 235 240
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
 245 250 255
 Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 260 265 270
 Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
 275 280 285
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
 290 295 300
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 305 310 315 320
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 325 330 335
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 340 345 350
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 355 360 365
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 370 375 380
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu

385		390		395		400
Val Thr His	Gln Gly	Leu Ser Ser Pro	Val Thr Lys Ser Phe	Asn Arg		
	405		410		415	

Gly Glu Cys

<210> 16
 <211> 490
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 16

Gln Val Gln	Leu Gln	Glu Ser Gly	Pro Gly	Leu Val Arg	Pro Ser Gln
1	5		10		15
Thr Leu Ser	Leu Thr Cys	Thr Val Ser	Gly Tyr Ser	Ile Thr Ser	Asp
	20		25		30
His Ala Trp	Ser Trp Val	Arg Gln Pro	Pro Gly Arg	Gly Leu Glu	Trp
	35		40		45
Ile Gly Tyr	Ile Ser Tyr	Ser Gly Ile	Thr Thr Tyr	Asn Pro Ser	Leu
	50		55		60
Lys Ser Arg	Val Thr Met	Leu Arg Asp	Thr Ser Lys	Asn Gln Phe	Ser
		70		75	80
Leu Arg Leu	Ser Ser Val	Thr Ala Ala	Asp Thr Ala	Val Tyr Tyr	Cys
	85		90		95
Ala Arg Ser	Leu Ala Arg	Thr Thr Ala	Met Asp Tyr	Trp Gly Gln	Gly
	100		105		110
Ser Leu Val	Thr Val Ser	Ser Ala Ser	Thr Lys Gly	Pro Ser Val	Phe
	115		120		125
Pro Leu Ala	Pro Ser Ser	Lys Ser Thr	Ser Gly Gly	Thr Ala Ala	Leu
	130		135		140
Gly Cys Leu	Val Lys Asp	Tyr Phe Pro	Glu Pro Val	Thr Val Ser	Trp
	145		150		155
Asn Ser Gly	Ala Leu Thr	Ser Gly Val	His Thr Phe	Pro Ala Val	Leu
	165		170		175
Gln Ser Ser	Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser	Ser Val Val	Thr Val Pro	Ser
	180		185		190
Ser Ser Leu	Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile	Cys Asn Val	Asn His Lys	Pro
	195		200		205
Ser Asn Thr	Lys Val Asp	Lys Lys Val	Glu Pro Lys	Ser Cys Asp	Lys

210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro 225 230 235 240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser 245 250 255		
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp 260 265 270		
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn 275 280 285		
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val 290 295 300		
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu 305 310 315 320		
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys 325 330 335		
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr 340 345 350		
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr 355 360 365		
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu 370 375 380		
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu 385 390 395 400		
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys 405 410 415		
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu 420 425 430		
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly 435 440 445		
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly 450 455 460		
Ala Gln Gln Lys Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Gln Thr Leu Tyr 465 470 475 480		
Glu Gln Phe Met Leu Gln Gln Ala Leu Glu 485 490		

<210> 17
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 17

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

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
290 295 300

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
305 310 315 320

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
325 330 335

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
340 345 350

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
355 360 365

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
370 375 380

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
385 390 395 400

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 18

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly
450 455 460

Ala Gln Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr
465 470 475 480

Asp Gln Phe Met Leu Gln Gln Gly Leu Glu
485 490

<210> 19

<211> 419

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 19

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100 105 110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115 120 125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130 135 140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145 150 155 160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165 170 175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
 180 185 190
 Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Ile Gln
 195 200 205
 Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 210 215 220
 Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 225 230 235 240
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
 245 250 255
 Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 260 265 270
 Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
 275 280 285
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
 290 295 300
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 305 310 315 320
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 325 330 335
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 340 345 350
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 355 360 365
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 370 375 380
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 385 390 395 400
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 20

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 20

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

305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly Ala Gln Gln Lys Tyr
 450 455 460
 Gln Pro Leu Asp Glu Leu Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln Phe Met Leu
 465 470 475 480
 Gln Gln Gly Leu Glu
 485

<210> 21

<211> 419

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 21

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
 1 5 10 15
 Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
 20 25 30
 Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
 35 40 45
 Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
 50 55 60
 Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

65					70					75					80
Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg
			85						90					95	
Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Ser	His	Gly	Ile
			100					105					110		
Glu	Leu	Ser	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr
		115					120					125			
Glu	Leu	Asn	Val	Gly	Ile	Asp	Phe	Asn	Trp	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser	Lys
	130					135					140				
His	Gln	His	Lys	Lys	Leu	Val	Asn	Arg	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly
145					150					155					160
Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr
			165						170					175	
Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met
			180					185					190		
Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Ile	Gln
	195						200					205			
Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
	210					215					220				
Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp
225					230					235					240
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr
			245						250					255	
Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
			260					265					270		
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile
		275					280					285			
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly
					295						300				
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val
305					310					315					320
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser
			325						330					335	
Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln
			340					345					350		
Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val
		355					360					365			
Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu
	370					375					380				

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
385 390 395 400

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 22

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Gly
 450 455 460
 Ala Gln His Thr Phe Gln Pro Leu Asp Glu Leu Glu Glu Thr Leu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Gln Trp Leu Tyr Asp Gln Leu Leu Glu
 485 490

<210> 23
 <211> 419
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 23

```
Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1          5          10          15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20          25          30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35          40          45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50          55          60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65          70          75          80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85          90          95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
100         105         110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
115         120         125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
130         135         140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145         150         155         160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
165         170         175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
180         185         190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Ile Gln
195         200         205

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
210         215         220

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
225         230         235         240

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
245         250         255

Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
260         265         270
```

Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
 275 280 285
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
 290 295 300
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
 305 310 315 320
 Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
 325 330 335
 Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
 340 345 350
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
 355 360 365
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
 370 375 380
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
 385 390 395 400
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
 405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 24

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 24

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

Ala	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	Thr	Thr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Ser	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
		115					120					125					
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu		
	130					135					140						
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp		
145					150					155					160		
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu		
				165					170						175		
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser		
			180					185					190				
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro		
		195					200					205					
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys		
	210					215					220						
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro		
225					230					235					240		
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser		
			245						250					255			
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp		
			260					265					270				
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
	275						280					285					
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		
	290					295					300						
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
305					310					315					320		
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys		
			325						330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340					345					350				
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
	370					375					380						
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
385					390					395					400		
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		

				405					410					415						
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu					
			420					425					430							
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly					
		435					440					445								
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln					
	450					455					460									
Gln	Glu	Glu	Cys	Glu	Trp	Asp	Pro	Trp	Thr	Cys	Glu	His	Met	Leu	Glu					
465					470					475					480					

<210> 25

<211> 419

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 25

Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu					
1				5				10						15						
Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val					
		20						25					30							
Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr					
		35				40						45								
Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe					
	50					55				60										
Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu					
65					70				75						80					
Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg					
			85						90					95						
Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Ser	His	Gly	Ile					
		100						105					110							
Glu	Leu	Ser	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr					
	115						120					125								
Glu	Leu	Asn	Val	Gly	Ile	Asp	Phe	Asn	Trp	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser	Lys					
	130					135					140									
His	Gln	His	Lys	Lys	Leu	Val	Asn	Arg	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly					
145					150					155					160					
Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr					
			165						170					175						
Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met					

180					185					190					
Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Ile	Gln
		195					200					205			
Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val
	210					215					220				
Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp
225					230					235					240
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr
				245					250					255	
Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
			260					265					270		
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile
		275					280					285			
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly
	290					295					300				
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val
305					310					315					320
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser
				325					330					335	
Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln
			340					345					350		
Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val
		355					360					365			
Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu
	370					375					380				
Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu
385					390					395					400
Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg
			405						410					415	

Gly Glu Cys

<210> 26

<211> 486

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln
 450 455 460
 Thr Asn Ile Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His
 465 470 475 480
 Met Pro Gly Lys Leu Glu
 485

<210> 27

<211> 419

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 27

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

Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg		
				85					90					95			
Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Ser	His	Gly	Ile		
			100					105					110				
Glu	Leu	Ser	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr		
		115					120					125					
Glu	Leu	Asn	Val	Gly	Ile	Asp	Phe	Asn	Trp	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser	Lys		
	130					135					140						
His	Gln	His	Lys	Lys	Leu	Val	Asn	Arg	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly		
145					150					155					160		
Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr		
			165						170					175			
Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met		
			180					185					190				
Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Ile	Gln		
	195					200					205						
Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val		
	210					215					220						
Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp		
225					230					235					240		
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr		
			245						250					255			
Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser		
			260					265					270				
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile		
		275					280					285					
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly		
	290					295					300						
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val		
305					310					315					320		
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser		
			325						330					335			
Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln		
			340					345					350				
Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val		
		355					360					365					
Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu		
	370					375					380						

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
385 390 395 400

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
405 410 415

Gly Glu Cys

<210> 28

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Thr Asn Ile Gln Glu
 450 455 460
 Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Asp His Met Pro Gly Lys Leu
 465 470 475 480
 Glu

<210> 29
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 29

```
Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1          5          10          15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
          20          25          30

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
          35          40          45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
          50          55          60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65          70          75          80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
          85          90          95

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile
          100          105          110

Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr
          115          120          125

Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys
          130          135          140

His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly
145          150          155          160

Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr
          165          170          175

Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met
          180          185          190

Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Ile Gln
          195          200          205

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
          210          215          220

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
225          230          235          240

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
          245          250          255

Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
          260          265          270

Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile
```

275					280					285						
Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	
290					295					300						
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	
305					310					315					320	
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	
325					330					335						
Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	
340					345					350						
Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	
355					360					365						
Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	
370					375					380						
Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	
385					390					395					400	
Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	
405					410					415						

Gly Glu Cys

<210> 30
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> sdAb A38-051
 <400> 30

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						
Asp	Phe	Val	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Phe	Val	
35					40					45						
Ser	Ala	Ile	Ser	Val	Glu	Gly	Glu	His	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
50					55					60						
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	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						
Asn	Ala	Val	Lys	Trp	Ser	Asp	Tyr	Gly	Pro	Asp	Asn	Asp	Tyr	Trp	Gly	

	100		105		110
Gln Gly Thr	Leu Val Thr Val	Ser Ser			
	115	120			
<210> 31					
<211> 121					
<212> PRT					
<213> Artificial					
<220>					
<223> sdAb A38-196					
<400> 31					
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	Leu Tyr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30		
Asp Ile Ala	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Phe Val			
	35	40	45		
Ser Ala Ile	Asp Val Ser Gly Glu His Thr Tyr Tyr	Ala Asp Ser Val			
	50	55	60		
Lys Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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		
Asn Ala Val	Lys Trp Ser Asp Tyr Gly Pro Asp Asn Asp Tyr Trp Gly				
	100	105	110		
Gln Gly Thr	Leu Val Thr Val Ser Ser				
	115	120			
<210> 32					
<211> 128					
<212> PRT					
<213> Artificial					
<220>					
<223> sdAB A41-089					
<400> 32					
Glu 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 Ala Ser Gly Phe Thr	Leu Asp Ala Tyr			
	20	25	30		
Ala Ile Gly	Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly	Val			
	35	40	45		

Ser Thr Ile Gly Lys Ser Asp Gly Ser Thr Cys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Trp
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 Arg Pro Trp Trp Val Gly Asp Ala Pro Ser Ile Ala Ala Glu
100 105 110

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

<210> 33

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb A41-093

<400> 33

Glu 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 Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Glu Tyr
20 25 30

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

Ser Cys Ile Gly Lys Ala Asp Gly Ser Thr Cys Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Trp
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 Arg Pro Trp Trp Val Gly Asp Pro Pro Ser Ile Gly Ala Glu
100 105 110

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

<210> 34

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAB A16-022

<400> 34

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 Arg Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Lys Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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
 Arg Asp Glu Gly Pro Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 35
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb A16-030

<400> 35

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 Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Asn Ser Gly Gly Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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
 Arg Asp Lys Gly Pro Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 36
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb A38-053

<400> 36

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			
Asp	Ile	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Phe	Val	
		35					40					45				
Ser	Ala	Ile	Ser	Thr	Ser	Gly	Glu	His	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	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			
Asn	Ala	Val	Lys	Trp	Ser	Asp	Tyr	Gly	Pro	Gln	Asn	Asp	Tyr	Trp	Gly	
		100						105					110			
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120									

<210> 37
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb A41-121

<400> 37

Glu	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	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Asp	Tyr	Tyr	
			20					25					30			
Ala	Ile	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Val	
		35					40					45				
Ser	Val	Ile	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Cys	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Trp	

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	Arg	Pro	Trp	Trp	Val	Gly	Asp	Arg	Pro	Ser	Ile	Ala	Ala	Glu
			100					105					110		
Tyr	Glu	Tyr	Asp	Leu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120					125			

<210> 38
 <211> 596
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

 <400> 38

Met	His	Ser	Ser	Ala	Leu	Leu	Cys	Cys	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	Gly	Val
1				5					10					15	
Arg	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Arg	Pro
			20					25					30		
Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Thr
		35					40					45			
Ser	Asp	His	Ala	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu
	50				55					60					
Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ile	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro
65					70				75					80	
Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Leu	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln
			85						90					95	
Phe	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	Thr	Thr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
		115					120					125			
Gln	Gly	Ser	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
	130					135					140				
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
145					150					155					160
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
			165						170					175	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		180						185					190		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val

195					200					205					
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
	210					215					220				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
225					230					235					240
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				245					250					255	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			260					265					270		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		275					280					285			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	290					295					300				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
305					310					315					320
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				325					330					335	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			340					345					350		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		355					360					365			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	370					375					380				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
385					390					395					400
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
				405					410					415	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
			420					425					430		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
		435					440					445			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	450					455					460				
Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val
465					470					475					480
Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser
				485					490					495	
Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Tyr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Asp	Ile	Ala	Trp	Val
			500					505					510		

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Ser Ala Ile Asp Val
 515 520 525
 Ser Gly Glu His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 530 535 540
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 545 550 555 560
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Val Lys Trp
 565 570 575
 Ser Asp Tyr Gly Pro Asp Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 580 585 590
 Thr Val Ser Ser
 595

<210> 39

<211> 437

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 39

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
 1 5 10 15
 Arg Ala Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile
 20 25 30
 Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys
 35 40 45
 Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu
 50 55 60
 Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys
 65 70 75 80
 Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr
 85 90 95
 Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr
 100 105 110
 His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His
 115 120 125
 Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala
 130 135 140
 Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln
 165 170 175
 Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly
 180 185 190
 Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly
 195 200 205
 Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp
 210 215 220
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 225 230 235 240
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu
 245 250 255
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 260 265 270
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 275 280 285
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 290 295 300
 Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 305 310 315 320
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 325 330 335
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 340 345 350
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 355 360 365
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 370 375 380
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 385 390 395 400
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 405 410 415
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 420 425 430
 Asn Arg Gly Glu Cys
 435

<210> 40
 <211> 603
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Cadena pesada de la proteína de fusión de anticuerpos

<400> 40

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
1 5 10 15

Arg Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro
20 25 30

Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr
35 40 45

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

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
 465 470 475 480
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
 485 490 495
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Ala Tyr Ala Ile Gly Trp Phe
 500 505 510
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Thr Ile Gly Lys
 515 520 525
 Ser Asp Gly Ser Thr Cys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 530 535 540
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Trp Leu Gln Met Asn Ser
 545 550 555 560
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Arg Pro Trp
 565 570 575
 Trp Val Gly Asp Ala Pro Ser Ile Ala Ala Glu Tyr Glu Tyr Asp Leu

	580		585		590
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser					
	595		600		
<210> 41					
<211> 437					
<212> PRT					
<213> Artificial					
<220>					
<223> Cadena liviana de la proteína de fusión de anticuerpos					
<400> 41					
Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val					
1	5		10		15
Arg Ala Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile					
	20		25		30
Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys					
	35		40		45
Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu					
	50		55		60
Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys					
65		70		75	80
Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr					
	85		90		95
Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr					
	100		105		110
His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His					
	115		120		125
Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala					
	130		135		140
Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser					
145		150		155	160
Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln					
	165		170		175
Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly					
	180		185		190
Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly					
	195		200		205
Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp					
	210		215		220
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp					

225 230 235 240
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu
 245 250 255
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 260 265 270
 Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 275 280 285
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 290 295 300
 Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
 305 310 315 320
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 325 330 335
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 340 345 350
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 355 360 365
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 370 375 380
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 385 390 395 400
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 405 410 415
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 420 425 430
 Asn Arg Gly Glu Cys
 435

<210> 42

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R N_PM_119

<400> 42

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 Asp Asp Leu Ser Ser Val
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val

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

<210> 43
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb de IL-6R N_PM_123

<400> 43

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

<210> 44
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb de IL-6R N_PM_180

<400> 44

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

<210> 45

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R N_PM_184

<400> 45

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_008

<400> 46

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 Gly Thr Phe Ile Asp Leu
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Gln Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Thr Glu Ile Pro Gly Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_031

<400> 47

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 Gly Thr Phe His Leu Tyr
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Gln Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> sdAb de IL-6R H_PM_A5_108-040

<400> 48

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 Pro Glu Phe Ile Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Gln Phe Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> sdAb de IL-6R H_PM_A5_108-_046

<400> 49

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

<210> 50

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_058

<400> 50

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

<210> 51

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-011

<400> 51

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 Pro Thr Phe Ser Asn Leu
20 25 30
Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly 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 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
Lys Thr Glu Val Pro Phe Ser Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-013

<400> 52

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 Val Pro Thr Phe Gly Asp Leu
20 25 30
Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly 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 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			
Lys	Thr	Glu	Val	Pro	Phe	Gly	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu				
			100					105					110						

Val	Thr	Val	Ser	Ser															
			115																

<210> 53

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-020

<400> 53

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	Asp	Thr	Phe	Ser	Asn	Leu				
			20					25					30						

Asp	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Leu	Val				
		35					40					45							

Gly	Val	Ile	Ser	Arg	Thr	Gly	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	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					

Lys	Thr	Glu	Val	Pro	Trp	Ala	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu				
			100					105					110						

Val	Thr	Val	Ser	Ser															
			115																

<210> 54

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-033

<400> 54

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	Val	Pro	Thr	Phe	Ser	Asp	Val				
			20					25					30						

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly 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 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
 Lys Thr Glu Val Pro Phe Ala Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 55
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-043

<400> 55

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 Val Pro Trp Phe Ser Asn Leu
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly Gly Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala 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
 Lys Thr Glu Val Pro Gly Ser Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 56
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> sdAb de IL-6R C82-111-Fc-059

<400> 56

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 Ala Thr Phe Ser Asn Leu
20 25 30
Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45
Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly 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 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
Lys Thr Glu Val Pro Phe Asp Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<211> 624

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína EB-105BId1

<400> 57

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

Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Tyr Phe Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr
 145 150 155 160
 Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His
 165 170 175
 Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro
 180 185 190
 Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro
 195 200 205
 Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser
 210 215 220
 Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn
 245 250 255
 Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser
 260 265 270
 Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn
 275 280 285
 Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His
 290 295 300
 Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met
 305 310 315 320
 Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp
 325 330 335
 Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys
 340 345 350
 Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr His Thr Cys
 355 360 365
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 370 375 380
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 405 410 415

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 420 425 430
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 435 440 445
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 450 455 460
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 465 470 475 480
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 485 490 495
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 500 505 510
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 515 520 525
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 530 535 540
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 545 550 555 560
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 565 570 575
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly
 580 585 590
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp
 595 600 605
 Leu Glu Gln Arg Leu Tyr Glu Gln Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu
 610 615 620

<210> 58
 <211> 624
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Proteína EB-105BId3

<400> 58

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
 1 5 10 15
 Arg Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
 20 25 30
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Asp Leu Ser
 35 40 45

Ser Val Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60
 Phe Val Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Val Asp
 65 70 75 80
 Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 85 90 95
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Gly Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr
 145 150 155 160
 Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His
 165 170 175
 Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro
 180 185 190
 Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro
 195 200 205
 Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser
 210 215 220
 Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn
 245 250 255
 Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser
 260 265 270
 Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn
 275 280 285
 Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His
 290 295 300
 Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met
 305 310 315 320
 Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp
 325 330 335
 Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys
 340 345 350
 Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr His Thr Cys

355		360		365
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu	370	375	380	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	385	390	395	400
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys	405	410	415	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	420	425	430	
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	435	440	445	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	450	455	460	
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys	465	470	475	480
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser	485	490	495	
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys	500	505	510	
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln	515	520	525	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly	530	535	540	
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln	545	550	555	560
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn	565	570	575	
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly	580	585	590	
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp	595	600	605	
Leu Glu Gln Arg Leu Tyr Glu Gln Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu	610	615	620	

<210> 59
 <211> 622
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Proteína EB-105BId2

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 305 310 315 320
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 325 330 335
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 340 345 350
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 355 360 365
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 370 375 380
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 385 390 395 400
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 405 410 415
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 420 425 430
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 435 440 445
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 450 455 460
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 465 470 475 480
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 500 505 510
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 515 520 525
 Ala Ser Gly Asp Asp Leu Ser Ser Val Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln
 530 535 540
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Gly Val Ile Ser Arg Gly Gly
 545 550 555 560
 Gly Ser Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 565 570 575
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 580 585 590
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Tyr Phe
 595 600 605

Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
610 615 620

<210> 60
<211> 622
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Proteína EB-105BId4

<400> 60

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Gln Arg
20 25 30

Leu Tyr Glu Gln Phe Ile Leu Gln Gln Gly Leu Glu Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg
50 55 60

Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile
85 90 95

Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly
100 105 110

Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala
115 120 125

Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly
130 135 140

His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile
145 150 155 160

Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly
165 170 175

Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly
180 185 190

Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys
195 200 205

Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys
210 215 220

Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly
225 230 235 240

Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser
 245 250 255
 Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 260 265 270
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 275 280 285
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 290 295 300
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 305 310 315 320
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 325 330 335
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 340 345 350
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 355 360 365
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 370 375 380
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 385 390 395 400
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 405 410 415
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 420 425 430
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 435 440 445
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 450 455 460
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 465 470 475 480
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 500 505 510
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 515 520 525
 Ala Ser Gly Gly Asp Leu Ser Ser Val Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln
 530 535 540
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Gly Val Ile Ser Arg Thr Gly

545 550 555 560
 Gly Ser Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 565 570 575
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 580 585 590
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Gly Gly
 595 600 605
 Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 610 615 620

 <210> 61
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Proteína EB-105BIe1

 <400> 61

 Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
 1 5 10 15
 Arg Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 20 25 30
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Tyr Phe Ser
 35 40 45
 Ser Tyr Asp Ile Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60
 Phe Val Ser Ala Ile Asp Val Ser Gly Glu His Thr Tyr Tyr Ala Asp
 65 70 75 80
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 85 90 95
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Asn Ala Val Lys Trp Ser Asp Tyr Gly Pro Asp Asn Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro
 145 150 155 160
 Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu
 165 170 175
 Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr

180					185					190					
Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys
		195					200					205			
Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr
	210					215					220				
Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His
225					230					235					240
Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile
				245					250					255	
Asp	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Ser	His	Gly	Ile	Glu	Leu	Ser	Val	Gly	Glu
			260					265					270		
Lys	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr	Glu	Leu	Asn	Val	Gly	Ile
		275					280					285			
Asp	Phe	Asn	Trp	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser	Lys	His	Gln	His	Lys	Lys	Leu
	290					295					300				
Val	Asn	Arg	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe
305					310					315					320
Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr	Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu
				325					330					335	
Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met	Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr
			340					345					350		
Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
		355					360					365			
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		370				375					380				
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
385					390					395					400
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
				405					410					415	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			420					425					430		
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
		435					440					445			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		450				455					460				
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
465					470					475					480
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
				485					490					495	

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 500 505 510
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 515 520 525
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 530 535 540
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 545 550 555 560
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 565 570 575
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 580 585 590
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 595 600 605
 Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 610 615 620
 Ser Gly Asp Asp Leu Ser Ser Val Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala
 625 630 635 640
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Phe Val Gly Val Ile Ser Arg Gly Gly Gly
 645 650 655
 Ser Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 660 665 670
 Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 675 680 685
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Tyr Phe Asp
 690 695 700
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 705 710 715

<210> 62

<211> 717

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína EB-105BIe2

<400> 62

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val
 1 5 10 15

Arg Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
 20 25 30

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asp Asp Leu Ser
 35 40 45
 Ser Val Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 50 55 60
 Phe Val Gly Val Ile Ser Arg Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Val Asp
 65 70 75 80
 Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 85 90 95
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Lys Thr Glu Ile Pro Tyr Phe Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met
 145 150 155 160
 Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu
 165 170 175
 Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys
 180 185 190
 Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp
 195 200 205
 Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile
 210 215 220
 Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr
 225 230 235 240
 Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu
 245 250 255
 Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu
 260 265 270
 Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp
 275 280 285
 Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp
 290 295 300
 Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu
 305 310 315 320
 Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala
 325 330 335

Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val
 340 345 350
 His Glu Lys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 355 360 365
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 370 375 380
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 385 390 395 400
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 405 410 415
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 420 425 430
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 435 440 445
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 450 455 460
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 465 470 475 480
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 485 490 495
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 500 505 510
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 515 520 525
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 530 535 540
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 545 550 555 560
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 565 570 575
 Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 580 585 590
 Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 595 600 605
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Tyr
 610 615 620
 Phe Ser Ser Tyr Asp Ile Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 625 630 635 640
 Leu Glu Phe Val Ser Ala Ile Asp Val Ser Gly Glu His Thr Tyr Tyr

				645						650						655			
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys				
			660					665					670						
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala				
		675					680					685							
Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ala	Val	Lys	Trp	Ser	Asp	Tyr	Gly	Pro	Asp	Asn				
	690					695					700								
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
705					710					715									

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR1 de HC de tocilizumab

<400> 63

Ser Asp His Ala Trp Ser

1 5

<210> 64

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR2 de HC de tocilizumab

<400> 64

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR3 de HC de tocilizumab

<400> 65

Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR1 de LC de tocilizumab

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR2 de LC de tocilizumab

<400> 67

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> CDR3 de LC de tocilizumab

<400> 68

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 69

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína de HC de sarilumab

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Lys	Gly	Arg	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val		
			100					105					110				
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
		115					120					125					
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
	130					135					140						
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145					150					155					160		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
		195					200					205					
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
225					230					235					240		
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro		
				245					250					255			
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val		
			260					265					270				
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr		
		275					280					285					
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val		
	290					295					300						
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys		
305					310					315					320		
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser		
				325					330					335			
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Tyr	Leu	Pro	Pro		
			340					345					350				
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val		
		355					360					365					
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly		
	370					375					380						

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína de LC de sarilumab

<400> 70

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 71

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína de HC de satralizumab

<400> 71

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 72

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Proteína de LC de satralizumab

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 73
 <211> 306
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 73

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gccccaacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatc	306

<210> 74
 <211> 309

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 74

gacgtggtgc tgagccccag ccacggcatc gagctgagcg tgggcgagaa gctggtgctg	60
aactgcaccg ccagaaccga gctgaacgtg ggcatcgact tcaactggga gtaccccagc	120
agcaagcacc agcacaagaa gctggtgaac agagacctga agaccagag cggcagcgag	180
atgaagaagt tcctgagcac cctgaccatc gacggcgtga ccagaagcga ccagggcctg	240
tacacctgcg ccgccagcag cggcctgatg accaagaaga acagcacctt cgtgagagt	300
cacgagaag	309

<210> 75

<211> 693

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 75

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc	60
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaccca aggacaccct catgatctcc	120
cggacccccg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc ttaggtcaag	180
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	240
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	300
aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa	360
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	420
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc	480
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	540
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	600
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcagaggc tctgcacaac	660
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccg	693

<210> 76

<211> 1341

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de HC de tocilizumab

<400> 76

```
cagggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctgggtgaggc cttcccagac cctgagcctg      60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag      120
ccccccgga gaggcctgga atggatcgga tatatctcct actcaggcat taccacctac      180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc      240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcg cagatccctg      300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgt      360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc      420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga      540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac      600
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa      660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccc gacccccgag      780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc      900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc g                                     1341
```

<210> 77

<211> 652

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de LC de tocilizumab

<400> 77

gacattcaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagagtgacc	60
atcacctgca gagccagcca ggacatctcc agctacctga actggtatca gcagaaaccc	120
ggcaaagccc caaaactgct gatctactac accagtagac tgcacagcgg cgtgcccagc	180
agatttctcag gaagcggctc cggaaccgac ttcaccttca ctatcagcag cctgcagccc	240
gaagatattg ctacttacta ctgccagcag gggaacaccc tgccctatac cttcgccag	300
ggcaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagttcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttgattcta ga	652

<210> 78
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 1 de unión a Ang-2

<400> 78	
gctcagacca attttatgcc tatggatgat ctggaacaga gactgtacga acagttcatc	60
ctccaacagg gactg	75

<210> 79
 <211> 84
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 2 de unión a Ang-2

<400> 79	
atgggcgctc agcagaagtt ccagcccctg gacgagctgg agcagaccct gtacgagcag	60
ttcatgctcc agcaggccct ggag	84

<210> 80
 <211> 84
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 3 de unión a Ang-2
 <400> 80
 atgggcgctc agcagaagta ccagcccctg gacgagctgg acaagaccct gtacgaccag 60
 ttcatgctcc agcaggggct ggaa 84
 <210> 81
 <211> 84
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 4 de unión a Ang-2
 <400> 81
 atgggcgctc agcacacctt ccagcccctg gacgagctgg aggagacact gtactaccag 60
 tggctctacg accagctgct ggag 84
 <210> 82
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 5 de unión a Ang-2
 <400> 82
 gctcagcaag aagagtgtga atgggaccct tggacctgtg aacacatgct ggaa 54
 <210> 83
 <211> 72
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ADN de péptido 6 de unión a Ang-2
 <400> 83
 gctcagacca atattcaaga agaatgtgaa tgggaccctt ggacctgtga tcacatgccc 60
 ggcaaactgg aa 72
 <210> 84
 <211> 1464
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-7CA

<400> 84

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccggaa gaggcctgga atggatcgga tatactctct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaagagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gccccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgt	360
agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccta caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctcaaaa	1020
gccaaggagg agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggtggc ggatcagggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1380
ggtagtgctc agaccaattt tatgcctatg gatgatctgg aacagagact gtacgaacag	1440
ttcatcctcc aacagggact ggaa	1464

<210> 85

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-7CA

<400> 85

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggg gatccccctgc agagtgacca gcccacacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgtact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag gtgcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 86

<211> 1449

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-7CB

<400> 86

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccgga gaggcctgga atggatcgga tatactctct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaagagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgt	360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttggggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaciaa gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggagga ggttctggag gtggtggatc agctcagacc	1380
aattttatgc ctatggatga tctggaacag agactgtacg aacagttcat cctccaacag	1440
ggactggaa	1449

<210> 87

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-7CB

<400> 87

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gcccacacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgtgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgtgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgtgatctt actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgttact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag gtgcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 88

<211> 1470

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-10c

<400> 88

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg 60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag 120
ccccccgga gaggcctgga atggatcgga tatactctct actcaggcat taccacctac 180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc 240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcg cagatccctg 300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgct 360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa 660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag 780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggtggc ggatcagggtg ggggaggctc tgggtggaggc 1380
ggtagtatgg gcgctcagca gaagttccag cccctggacg agctggagca gaccctgtac 1440
gagcagttca tgctccagca ggccctggag 1470

<210> 89

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-10C

<400> 89

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggg gatccccctgc agagtgacca gcccacacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcaccg tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcaccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 90

<211> 1470

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105-BI-15CA

<400> 90

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccggaa gaggcctgga atggatcgga tatatctcct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgt	360
agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggtggc ggatcaggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1380
ggtagtatgg gcgctcagca gaagtaccag cccctggacg agctggacaa gaccctgtac	1440
gaccagttca tgctccagca ggggctggaa	1470

<210> 91

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-15CA

<400> 91

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gcccacaacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcaccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 92

<211> 1455

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-15CB

<400> 92

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
---	----

acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccggaa gaggcctgga atggatcgga tatactctcct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgacagt gtcctccgct	360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa gaaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gcaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggagga ggttctggag gtggtggatc aatgggcgct	1380
cagcagaagt accagcccct ggacgagctg gacaagacc tgtacgacca gttcatgctc	1440
cagcaggggc tggaa	1455

<210> 93

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-15CB

<400> 93

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggg gatccccctgc agagtgacca gcccacaacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcaccg tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcaccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 94

<211> 1470

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-21C

<400> 94

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120

ccccccggaa gaggcctgga atggatcgga tataatctcct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc caggggaagcc tggtgacagt gtcctccgct	360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa gaaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc cccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggtggc ggatcagggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1380
ggtagtatgg gcgctcagca caccttcag cccctggacg agctggagga gacactgtac	1440
taccagtggc tctacgacca gctgctggag	1470

<210> 95

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-21C

<400> 95

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
---	----

accgagggca gagagctggt gatcccctgc agagtgacca gcccacacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgata cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tggctgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcaccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 96

<211> 1440

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-Con4C

<400> 96

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccgga gaggcctgga atggatcgga tatatctcct actcagcat taccacctac	180

aaccctctc tgaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagccatgga ttactggggc caggggaagcc tggtgacagt gtcctccgct	360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaciaa gcccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggagggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggtggc ggatcaggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1380
ggtagtgctc agcaagaaga gtgtgaatgg gacccttggg cctgtgaaca catgctggaa	1440

<210> 97

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-Con4C

<400> 97

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gcccacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180

agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgtgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cggcggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa	1080
tcgggtaact cccaggagag gtgcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 98

<211> 1458

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-Con4-40CA

<400> 98

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccggaa gaggcctgga atggatcgga tatactctct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300

gcccggacca cagccatgga ttactggggc caggggaagcc tggtagacagt gtcctccgct	360
agcaccaagg gcccacggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctggggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac accaagggtgg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtgggtggc ggatcaggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1380
ggtagtgctc agaccaatat tcaagaagaa tgtgaatggg acccttggac ctgtgatcac	1440
atgcccggca aactggaa	1458

<210> 99

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-Con4-40CA

<400> 99

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gcccacaacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240

gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 100

<211> 1443

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BI-Con4-40CB

<400> 100

caggtgcagc tgcaggagag cggccccgga ctggtgaggc cttcccagac cctgagcctg	60
acatgcacag tgagcggcta cagcatcaca agcgaccacg cctggagctg ggtgagacag	120
ccccccgga gaggcctgga atggatcgga tatactcct actcaggcat taccacctac	180
aaccctctc tgaaaagcag agtgaccatg ctgagagata ctagcaagaa ccagtttagc	240
ctgagactgt ctagcgtgac tgccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagatccctg	300
gccccgacca cagccatgga ttactggggc cagggaagcc tggtagacagt gtcctccgct	360

agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttggggcac ccagacctac	600
atctgcaacg tgaatcaciaa gccagcaac accaagggtgg acaagaaagt tgagcccaaa	660
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg	720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gacccccgag	780
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg	1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg	1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
aagagcctct ccctgtctcc ggggtggagga ggttctggag gtgggtggatc agctcagacc	1380
aatattcaag aagaatgtga atgggaccct tggacctgtg atcacatgcc cggcaaactg	1440
gaa	1443

<210> 101

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BI-Con4-40CB

<400> 101

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatccccctgc agagtgacca gcccacacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300

atcatcgacg tggctgtgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cggcggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcaccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 102

<211> 363

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A38-051

<400> 102

gaggtgcagc tggcggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggatc tctgaggctg	60
tcctgcgccg cttctggccg gaccttctcc agctacgact ttgtttgggt gcggcaggcc	120
cctggcaagg gactggagtt cgtgtccgcc atctccgttg agggcgagca cacctactat	180
gctgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agcagggata acgccaagaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg ggctgaggac accgccgtgt attactgtaa cgccgtgaag	300
tggagcgact acggccccga caacgattac tggggccagg gcaccctggg gaccgtgtcc	360
tcc	363

<210> 103
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A38-196

<400> 103

gaggtgcagc tggaggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggatc tctgaggctg	60
tcctgcgccg cttctggcct ttatttctcc agctacgaca tcgcttgggt gcggcaggcc	120
cctggcaagg gactggagtt cgtgtccgcc atcgatgtgt ccggcgagca cacctactat	180
gctgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agcagggata acgccaagaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg ggctgaggac accgccgtgt attactgtaa cgccgtgaag	300
tggagcgact acggccccga caacgattac tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc	360
tcc	363

<210> 104
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A41-089

<400> 104

gaggtgcagc tgcaggagag cggcggcgga ctggtgcagc caggaggaag cctgcggctg	60
tcctgtgccg cttccggctt taccctggat gcgtatgcta tcggctggtt taggcaggcc	120
cctggcaagg agagggaggg cgtgtccacg atcggcaagt ccgacggcag cacctgttac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgctaagaa taccgtgtgg	240
ctgcagatga actccctgcg ggctgaggac accgccgtgt actattgcgc cgctcggccc	300
tgggtgggtgg gcgacgcgcc ttctatcgct gccgagtacg agtacgatct gtggggccag	360
ggcacccagg tgaccgtgag ctcc	384

<210> 105
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A41-093

<400> 105

gaggtgcagc tgcaggagag cggcggcgga ctggtgcagc caggaggaag cctgcggctg	60
tcctgtgccg cttctggctt taccctggat gagtatgcta tcggctgggt taggcaggcc	120
cctggcaagg agagggaggg cgtgtcctgt atcggcaagg cggacggcag cacctgttac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgctaagaa taccgtgtgg	240
ctgcagatga actccctgcg ggctgaggac accgccgtgt actattgcgc cgctcggccc	300
tgggtgggtgg gcgaccctcc ttctatcggt gccgagtacg agtacgatct gtggggccag	360
ggcaccagg tgaccgtgag ctcc	384

<210> 106

<211> 345

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A16-022

<400> 106

caggtgcagc tgggtggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggaag cctgcggctg	60
tcctgtgccg ccagcggatt caggttttagc agctacgcca tgtcctgggt gaggcaggct	120
cctggcaagg gcctggagtg ggtgagcaag atcaatagcg gcggcggcat cacctactac	180
gctgactccg tgaagggcag gtttaccatc tccagggata acgccaagaa taccctgtac	240
ctgcagatga atagcctgcg ggctgaggac accgccgtgt attactgtcg ggacgagggc	300
ccttttggca gctggggcca gggcaccag gtgacagtga gctcc	345

<210> 107

<211> 345

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A16-030

<400> 107

caggtgcagc tgggtggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggaag cctgcggctg	60
tcctgtgccg ccagcggatt caccttttagc agctacgcca tgtcctgggt gaggcaggct	120
cctggcaagg gcctggagtg ggtgagcgac atcaatagcg gcggcagtga gacctactac	180
gctgactccg tgaagggcag gtttaccatc tccagggata acgccaagaa taccctgtac	240

ctgcagatga atagcctgcg ggctgaggac accgccgtgt attactgtcg ggacaagggc	300
ccttttggca gctggggcca gggcacccag gtgacagtga gctcc	345

<210> 108
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A38-053

<400> 108

gaggtgcagc tgggtggagag cggcggcgga ctggtgcagc ctggaggatc tctgaggctg	60
tcctgcgccg cttctggccg gaccttctcc agctacgaca tcatttgggt gcggcaggcc	120
cctggcaagg gactggagtt cgtgtccgcc atctccacgt ccggcgagca cacctactat	180
gctgatagcg tgaagggccg gttcaccatc agcagggata acgccaagaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg ggctgaggac accgccgtgt attactgtaa cgccgtgaag	300
tggagcgact acggcccca gaacgattac tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc	360
tcc	363

<210> 109
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de Ang-2 A41-121

<400> 109

gaggtgcagc tgcaggagag cggcggcgga ctggtgcagc caggaggaag cctgcggctg	60
tcctgtgccg cttccggctt taccctggat tactatgcta tcggctggtt taggcaggcc	120
cctggcaagg agagggaggg cgtgtccgtg atcggaagt ccgacggcag cacctgttac	180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgctaagaa taccgtgtgg	240
ctgcagatga actccctgcg ggctgaggac accgccgtgt actattgcgc cgctcggccc	300
tgggtgggtgg gcgacaggcc ttctatcgct gccgagtacg agtacgatct gtggggccag	360
ggcacccagg tgaccgtgag ctcc	384

<210> 110
 <211> 1734

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105BIc1

<400> 110

caggttcagc tccaggagtc aggcccagga ctcgttaggc catcccagac actctccctc	60
acatgcacag tctccggcta ctccatcaca tcagaccacg cctggtcctg ggtcaggcag	120
cctcctggaa gaggactcga atggatcgga tatactctct actccggcat taccacctac	180
aaccctcac tgaagtcccg cgtgaccatg ttgagagata ctagcaagaa ccagttctcc	240
ctgagactga gtcctgtgac tgccgtgac accgctgttt actattgcgc cagatccctg	300
gcccggacca cagctatgga ttactggggc caggggaagcc tggtgaccgt ttcttccgct	360
agcaccaaag gtcccagcgt gttcccactc gcccagagtt caaaatcaac ttctggaggc	420
accgccgccc tgggttgccct ggtaaaggac tacttcccag agcccgtgac cgtgagctgg	480
aactccgggg cactgacatc tggcgttcat actttcccgg ccgtgctcca gtcttcaggt	540
ctgtatagtc tctcctctgt ggctactgtc ccatctagct ctctgggcac ccaaactac	600
atatgcaacg ttaatcacia gccgagcaat actaaagttg aaaaaaggt ggaaccaag	660
tcttgtgaca agaccacac gtgtccccc tgcccggctc ctgagctgct tggcggcccc	720
agcgtctttc tctttcccc aaagccaaa gataccttga tgatcagcag aactcccag	780
gtgacatgcg tcgtcgtgga cgtaagccat gaagatccc aggttaagtt caactggtat	840
gtcgatggcg tggaagtcca taatgctaag actaaacctc gcgaagagca gtacaattca	900
acttaccggg tcgtttccgt tctgaccgtg ctgcatcagg actggctgaa tggtaaagag	960
tacaagtgca aagtgtctaa caaggcactc cccgccccaa ttgagaagac tatctccaaa	1020
gctaaagggc aaccaagaga gcccaggctc tacaccctgc cccctcaag ggaagagatg	1080
actaagaacc aggttagtct cacctgcttg gttaaaggat tttatccaag cgatattgct	1140
gtggagtggg agtccaacgg ccagcctgag aacaattata aaaccacccc ccctgttctt	1200
gacagtgcg gtagtttctt cctgtattcc aaactgaccg tcgataagag cagatggcaa	1260
cagggaaatg tgttcagctg ctccgtgatg catgaggcgc tccataatca ttacacacia	1320
aaaagtttgt ccctgagccc aggcggagga ggaagtggag gaggaggaag cgaggttcag	1380
ttggtggagt ccgggggagg attggtgcag cctggaggaa gtttgagggt gagctgtgcc	1440
gcatccgggt tgtactttag cagctacgac attgcatggg tgaggcaggc acctggcaag	1500

ggattggagt ttgtgagcgc catcgacgtg agcggagagc atacatacta cgctgacagt	1560
gtgaagggcc ggtttaccat ctccagggac aacgctaaga acacactgta cctgcagatg	1620
aacagcctga gggcagagga cacagcagtg tactactgca acgcagtga atggagcgat	1680
tacggaccag acaacgacta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtgtc tagc	1734

<210> 111
 <211> 1257
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BIc1

<400> 111

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggg gatccccctgc agagtgacca gcccacaacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc cccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggct tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtgtgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgtgtaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgtgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccggaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200

gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 1257

<210> 112

<211> 1755

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena pesada de EB-105B1c2

<400> 112

caggttcagc tccaggagtc agggccagga ctcgttaggc catcccagac actctccctc 60

acatgcacag tctccggcta ctccatcaca tcagaccacg cctggtcctg ggtcaggcag 120

cctcctggaa gaggactcga atggatcgga tatactctct actccggcat taccacctac 180

aaccctcac tgaagtcccg cgtgaccatg ttgagagata ctagcaagaa ccagttctcc 240

ctgagactga gctccgtgac tgccgctgac accgctgttt actattgcgc cagatccctg 300

gcccggacca cagctatgga ttactggggc cagggaagcc tggtgaccgt ttcttccgct 360

agcaccaaag gtcccagcgt gttcccactc gcccagagtt caaaatcaac ttctggaggc 420

accgccgccc tgggttgccct ggtaaaggac tacttcccag agcccgtgac cgtgagctgg 480

aactccgggg cactgacatc tggcgttcat actttcccgg ccgtgctcca gtcttcaggt 540

ctgtatagtc tctcctctgt ggtcactgtc ccatctagct ctctgggcac ccaaacctac 600

atatgcaacg ttaatcacia gccgagcaat actaaagttg aaaaaaggt ggaaccaag 660

tcttgtgaca agaccacac gtgtccccc tgcccggctc ctgagctgct tggcggcccc 720

agcgtctttc tctttcccc aaagccaaaa gataccttga tgatcagcag aactcccag 780

gtgacatgcg tcgtcgtgga cgtaagccat gaagatcccg aggttaagtt caactggtat 840

gtcgatggcg tgggaagtcca taatgctaag actaaacctc gcgaagagca gtacaattca 900

acttaccggg tcgtttccgt tctgaccgtg ctgcatcagg actggctgaa tggtaaagag 960

tacaagtgca aagtgtctaa caaggcactc cccgccccaa ttgagaagac tatctccaaa 1020

gctaaagggc aaccaagaga gcccaggtc tacaccctgc cccctcaag ggaagagatg 1080

actaagaacc aggttagtct cacctgcttg gttaaaggat tttatccaag cgatattgct 1140

gtggagtggg agtccaacgg ccagcctgag aacaattata aaaccacccc ccctgttctt 1200

gacagtgcg gtagtttctt cctgtattcc aaactgaccg tcgataagag cagatggcaa 1260

cagggaaatg tgttcagctg ctccgtgatg catgaggcgc tccataatca ttacacacia 1320

aaaagtttgt ccctgagccc aggcggagga ggaagtggag gaggaggaag cgaggttcag	1380
ttgcaggaga gcgggggagg attggtgcag cctggaggaa gtttgagggt gagctgtgcc	1440
gcatccgggt ttacattgga cgcatacgt attggatggt tcaggcaggc acctggcaag	1500
gagagggagg gagtttagcac tatcggcaag agtgacggca gcacatgcta cgccgactcc	1560
gttaaggga gggtttacat ttcccgggac aacgccaaga acaccgtgtg gctgcagatg	1620
aacagcctga gggccgagga cacagcagtg tattattgcg ccgccaggcc ctggtgggtt	1680
ggagacgctc cttctatcgc cgccgagtac gagtacgacc tgtggggaca gggcacccag	1740
gttactgtgt ccagc	1755

<210> 113

<211> 1257

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BIc2

<400> 113

agcgacaccg gcagaccctt cgtggagatg tacagcgaga tccccgagat catccacatg	60
accgagggca gagagctggt gatcccctgc agagtgacca gcccacat caccgtgacc	120
ctgaagaagt tccccctgga caccctgatc ccgacggca agagaatcat ctgggacagc	180
agaaagggt tcatcatcag caacgccacc tacaaggaga tcggcctgct gacctgcgag	240
gccaccgtga acggccacct gtacaagacc aactacctga cccacagaca gaccaacacc	300
atcatcgacg tgggtctgag cccagccac ggcatcgagc tgagcgtggg cgagaagctg	360
gtgctgaact gcaccgccag aaccgagctg aacgtgggca tcgacttcaa ctgggagtac	420
cccagcagca agcaccagca caagaagctg gtgaacagag acctgaagac ccagagcggc	480
agcgagatga agaagttcct gagcaccctg accatcgacg gcgtgaccag aagcgaccag	540
ggcctgtaca cctgcgccgc cagcagcggc ctgatgacca agaagaacag caccttcgtg	600
agagtgcacg agaaggacat tcagatgacc cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg	660
ggagacagag tgaccatcac ctgcagagcc agccaggaca tctccagcta cctgaactgg	720
tatcagcaga aaccggcaa agccccaaaa ctgctgatct actacaccag tagactgcac	780
agcggcgtgc ccagcagatt ctcaggaagc ggctccgaa ccgacttcac cttcactatc	840
agcagcctgc agcccgaaga tattgctact tactactgcc agcaggggaa caccctgccc	900
tataccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	960

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	1020
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	1080
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	1140
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	1200
gtcacccatc agggcctgag ttcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	1257

<210> 114

<211> 351

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R N_PM_119

<400> 114

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc actgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaga tgatttaagt agcgtagaca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaagg gcctggagtt gtctggcggt attagccgtg gtggtggtag cacatactat	180
gtagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat	240
ctgcaaata acagcctgcg ggccgaggac acggccgtgt attactgtaa gacagaaatt	300
ccatattttg atgactactg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a	351

<210> 115

<211> 351

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R N_PM_123

<400> 115

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc actgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaga gtccttaagt agcgtagaca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaagg gcctggagtt gtctggcggt attagccgtg gtggtgagag cacatactat	180
gtagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat	240
ctgcaaata acagcctgcg ggccgaggac acggccgtgt attactgtaa gacagaaatt	300
ccatttgggg atgactactg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a	351

<210> 116
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R N_PM_180

<400> 116

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc actgagactc	60
tcctgtgcag cctctggagg tgatttaagt agcgtagaca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaagg gcctggagtt tgcggcggtt attagcagga cgggtggtag cacatactat	180
gtagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat	240
ctgcaaata acagcctgcg ggccgaggac acggccgtgt attactgtaa gacagaaatt	300
ccaggggggg atgactactg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a	351

<210> 117
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R N_PM_184

<400> 117

gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc actgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaga gtccttaagt agcgtagaca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaagg gcctggagtt tgcggcggtt attagccgta cgggtggtag cacatactat	180
gtagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat	240
ctgcaaata acagcctgcg ggccgaggac acggccgtgt attactgtaa gacagaaatt	300
ccaggggggg atgacgtttg gggccagggg accctgggtca ccgtctcctc a	351

<210> 118
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_008

<400> 118

gaggtgcagt tgggtggagag cggggggggg ctggtgcagc ctggaggaag tttgaggttg	60
--	----

agctgtgccg caagcggggg gacattcatt gatttggaca tgggatggta caggcaggca	120
cctggaaacg agaggcagtt tgtgggggtg atttcccga ctggaggatc cacatactac	180
gctgacagcg tgcaggggag gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccctgag ggctgaggac actgctacct attactgcaa gaccgagatt	300
cccggaggag acgactactg gggccagggc aacttggtga ccgtgagctc c	351

<210> 119
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_031

<400> 119

gaggtgcagt tgggtggagag cggggggggg ctggtgcagc ctggaggaag tttgaggtg	60
agctgtgccg caagcggggg gacattccat ctgtacgaca tgggatggta caggcaggca	120
cctggaaacg agaggcagtt tgtgggggtg atttcccgcg gcggaggatc cacatactac	180
gctgacagcg tgcaggggag gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccctgag ggctgaggac actgctacct attactgcaa gaccgagatt	300
cccggatttc aggactactg gggccagggc aacttggtga ccgtgagctc c	351

<210> 120
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_040

<400> 120

gaggtgcagt tgggtggagag cggggggggg ctggtgcagc ctggaggaag tttgaggtg	60
agctgtgccg caagcgggcc ggagttcatt gattacgaca tgggatggta caggcaggca	120
cctggaaacg agaggcagtt tgtgggggtg atttcccgcg gcggaggatc cacatactac	180
gctgacagcg tgcaggggag gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccctgag ggctgaggac actgctacct attactgcaa gaccgagatt	300
cccttttttg acgactactg gggccagggc aacttggtga ccgtgagctc c	351

<210> 121

<211> 351
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_046

<400> 121

```
gaggtgcagt tgggtggagag cggggggggg ctggtgcagc ctggaggaag tttgaggttg      60
agctgtgccg caagcggggg gacattcatt gatctggaca tgggatggta caggcaggca      120
cctggaaacg agaggcagtt tgtgggggtg atttcccgcg gcggaggatc cgtttactac      180
gctgacagcg tgcaggggag gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga actccctgag ggctgaggac actgctacct attactgcaa gaccgagatt      300
cccgaggagc ctgactactg gggccagggc aactggtga ccgtgagctc c      351
```

<210> 122
<211> 351
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R H_PM_A5_108_058

<400> 122

```
gaggtgcagt tgggtggagag cggggggggg ctggtgcagc ctggaggaag tttgaggttg      60
agctgtgccg caagcggggg gacattcatt gattacgaca tgggatggta caggcaggca      120
cctggaaacg agaggcagtt tgtgggggtg atttcccgcg gcggaggagc tgtttactac      180
gctgacagcg tgcaggggag gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga actccctgag ggctgaggac actgctacct attactgcaa gaccgagatt      300
cccttttttg acgactactg gggccagggc aactggtga ccgtgagctc c      351
```

<210> 123
<211> 351
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R C82-111-Fc-011

<400> 123

```
caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggttg      60
agttgtgcag ccagcgggtc tacattttcc aacctcgaca tgggctggta caggcaggca      120
```

cccggcaaag ggctggagct ggtgggcgtt atttctcgga caggagggtc cacatactac	180
gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgaggtg	300
cccttttctg acgattactg gggacagggc acactggtga ccgtgagctc c	351

<210> 124
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R C82-111-Fc-013

<400> 124

caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggtg	60
agttgtgcag ccagcgtgcc gacatttggg gatctcgaca tgggctggta caggcaggca	120
cccggcaaag ggctggagct ggtgggcgtt atttctcgga caggagggtc cacatactac	180
gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgaggtg	300
ccctttgggg acgattactg gggacagggc acactggtga ccgtgagctc c	351

<210> 125
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de IL-6R C82-111-Fc-020

<400> 125

caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggtg	60
agttgtgcag ccagcgggga tacattttcc aacctcgaca tgggctggta caggcaggca	120
cccggcaaag ggctggagct ggtgggcgtt atttctcgga caggagggtc cacatactac	180
gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgaggtg	300
ccctgggcgg acgattactg gggacagggc acactggtga ccgtgagctc c	351

<210> 126
 <211> 351

<212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R C82-111-Fc-033

 <400> 126

 caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggttg 60
 agttgtgcag ccagcgtgcc gacattttcc gatgtggaca tgggctggta caggcaggca 120
 cccggcaaag ggctggagct ggtgggcggtt atttctcgga caggagggtc cacatactac 180
 gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgaggtg 300
 ccctttgctg acgattactg gggacagggc aacttggtga ccgtgagctc c 351

<210> 127
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R C82-111-Fc-043

 <400> 127

 caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggttg 60
 agttgtgcag ccagcgtgcc gtggttttcc aacctcgaca tgggctggta caggcaggca 120
 cccggcaaag ggctggagct ggtgggcggtt atttctcgga caggagggat gacatactac 180
 gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgaggtg 300
 cccggctcgg acgattactg gggacagggc aacttggtga ccgtgagctc c 351

<210> 128
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de sdAb de IL-6R C82-111-Fc-059

 <400> 128

 caggtccagc tcgtcgagtc aggcggcggc ctcgtgcagc ctggaggaag tttgaggttg 60
 agttgtgcag ccagcggggc gacattttcc aacctcgaca tgggctggta caggcaggca 120

cccgcaaaag ggctggagct ggtgggcgtt atttctcgga caggagggtc cacatactac	180
gccgattccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca atgctaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccttgag ggctgaggac accgcagtgt actactgcaa gaccgagggtg	300
ccctttgatg acgattactg gggacagggc aacttggtga ccgtgagctc c	351

<210> 129
 <211> 1818
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BIId1

<400> 129

gaggttcagt tggaggagtc cgggggagga ttggtgcagg ctggaggaag tttgagggtg	60
tcctgtgccg ccagcgggga tgatttgagc tccgttgaca tgggatggta caggcaggca	120
cccgaaaagg gactggagtt cgtgggagtg attagcaggg ggggaggaag cacatactac	180
gtggactccg tgcagggaag gtttacaatc tcccgggaca acgctaagaa cacagtgtac	240
ctgcagatga acagcctcag ggccgaggac acagcagtgt actactgcaa aaccgagatt	300
ccctattttg acgattactg gggccagggc aacttggtga ccgttagttc cggaggatct	360
ggaggaggaa gcggaggagg aggaagtgga ggtggaggag gttctggagg tggatgatca	420
gacacaggaa ggccttttgt tgagatgtat agcgagattc ccgagatcat tcacatgacc	480
gaagggcggg agctggtgat tccctgtagg gttaccagcc ccaacatcac cgtgaccctg	540
aagaagtttc ccctggacac actgatcccc gacggcaaaa gaatcatctg ggactcccgg	600
aagggattha tcattttcaa cgccacctac aaggagatcg gcctcctgac ctgcgaagca	660
accgtgaacg gccacctcta taagaccaac tacctgacac accggcagac caacacaatc	720
attgacgtgg tgctctcccc ctccacgga attgagctgt ccgttggcga gaaactggtg	780
ctgaactgca ccgccaggac cgaactgaac gtgggaatcg acttcaactg ggaatacccc	840
tccagcaagc accagcacia gaagctggtg aacagggacc tgaaaaccca gagcggctcc	900
gaaatgaaaa agttcctgtc caccctgacc atcgacggcg tgaccagggtc cgaccagggc	960
ctgtacacct gcgccgctc ctccggcctg atgaccaaga agaactccac cttcgtgagg	1020
gtgcacgaga aggacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	1080
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccgggacc	1140
cccagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	1200

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	1260
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	1320
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1380
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggac	1440
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac	1500
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc	1560
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1620
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtctc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1680
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggtggaggag gttctggagg tggatgatca	1740
gctcagacaa atttcatgcc tatggatgat ttggagcaga ggctgtacga acagttcatc	1800
ctgcagcagg gcctggaa	1818

<210> 130

<211> 1818

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de EB-105BId3

<400> 130

gaggttcagt tggatggagtc cgggggagga ttggtgcagg ctggagggaag tttgaggttg	60
tcctgtgccg ccagcggggg agacttgtcc tccgtggaca tgggatggta caggcaggcc	120
cctggaaagg gattggagtt tgtgggggtt atttcccga ctggagggtc cacctattat	180
gttgacagtg tgcaggagac gtttaccatt tctagggaca acgctaagaa cacagtttac	240
ctgcagatga atagcttgag ggctgaggac actgctgtgt attattgcaa gaccgagatt	300
ccaggaggag acgactactg gggccaggga aactgggtga ccgtgagttc cggaggatct	360
ggaggaggaa gcggaggagg aggaagtgga ggtggaggag gttctggagg tggatgatca	420
gacacaggaa ggccctttgt tgagatgtat agcgagattc ccgagatcat tcacatgacc	480
gaagggcggg agctggtgat tccctgtagg gttaccagcc ccaacatcac cgtgaccctg	540
aagaagtttc ccctggacac actgatcccc gacggcaaaa gaatcatctg ggactcccg	600
aagggattha tcatttccaa cgccacctac aaggagatcg gcctcctgac ctgcgaagca	660
accgtgaacg gccacctcta taagaccaac tacctgacac accggcagac caacacaatc	720

attgacgtgg tgctctcccc ctccacgga attgagctgt ccgttggcga gaaactgggtg	780
ctgaactgca ccgccaggac cgaactgaac gtgggaatcg acttcaactg ggaataacccc	840
tccagcaagc accagcacaa gaagctgggtg aacaggggacc tgaaaaccca gagcggctcc	900
gaaatgaaaa agttcctgtc caccctgacc atcgacggcg tgaccagggtc cgaccagggc	960
ctgtacacct gcgccgcctc ctccggcctg atgaccaaga agaactccac cttcgtgagg	1020
gtgcacgaga aggacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	1080
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	1140
cccagggtca catgcgtgggt ggtggacgtg agccacgaag accctgagggt caagttcaac	1200
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	1260
aacagcacgt accgtgtgggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	1320
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1380
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggac	1440
gagctgacca agaaccagggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac	1500
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1560
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1620
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1680
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggtggaggag gttctggagg tggatgatca	1740
gctcagacaa atttcatgcc tatggatgat ttggagcaga ggctgtacga acagttcatc	1800
ctgcagcagg gcctggaa	1818

<210> 131

<211> 1812

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de la cadena liviana de EB-105BIId2

<400> 131

gctcagacaa atttcatgcc tatggatgat ttggagcaga ggctgtacga acagttcatc	60
ctgcagcagg gcctggaagg tggatggcgga tcaggatgggg gaggctctgg tggaggcgggt	120
agttccgata ccggtcgtcc ttttgtcgag atgtactccg agatccccga gattattcac	180
atgaccgagg gccgcgagct ggtgattcct tgtcgtgtga cctcccctaa catcaccgtt	240
accctgaaga agtttcccct ggatacactg atccctgatg gcaagaggat tatctgggac	300

tccaggaagg gattcattat ttccaacgcc acctacaagg agatcggcct cctgacctgc	360
gaagccacag ttaacggcca cctctacaag accaactacc tgacacaccg gcagaccaac	420
accatcatcg acgtcgtgct cagccccctcc cacggaattg agctgtccgt cggagaaaag	480
ctggtgctga actgcaccgc cagaaccgaa ctgaacgtgg gcatcgactt caactgggag	540
tacccttcct ccaaacacca gcacaagaaa ctcgtcaaca gggacctgaa aactcaatct	600
ggctccgaaa tgaaaaagtt cctgtccacc ctgaccatcg acggcgtgac caggtccgac	660
cagggcctgt acacctgcmc cgcctcctcc ggctgatga ccaagaagaa ctccaccttc	720
gtgagggtgc acgagaagga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc	780
ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaacca aggacaccct catgatctcc	840
cggacccccg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag	900
ttcaactggg acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	960
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc	1140
cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1260
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1380
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgggtg gtggcggatc aggtggggga	1440
ggctctgggtg gaggcggtag tgaggttcag ttggtggagt ccgggggagg attggtgcag	1500
gctggaggaa gtttgaggtt gtcctgtgcc gccagcgggg atgatttgag ctccgttgac	1560
atgggatggg acaggcaggc acccggaag ggactggagt tcgtgggagt gattagcagg	1620
gggggaggaa gcacatacta cgtggactcc gtgcagggaa ggtttacaat ctcccgggac	1680
aacgctaaga acacagtgtg cctgcagatg aacagcctca gggccgagga cacagcagtg	1740
tactactgca aaaccgagat tccctatttt gacgattact ggggccaggg cacactgggtg	1800
accgttagtt cc	1812

<210> 132
 <211> 1812
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de EB-105BIId4

<400> 132

gctcagacaa atttcatgcc tatggatgat ttggagcaga ggctgtacga acagttcatc	60
ctgcagcagg gcctggaagg tggtagcgga tcaggtaggg gaggtcttgg tggaggcggg	120
agttccgata ccggtcgtcc ttttgtcgag atgtactccg agatccccga gattattcac	180
atgaccgagg gccgcgagct ggtgattcct tgtcgtgtga cctcccctaa catcaccgtt	240
accctgaaga agtttcccct ggatacactg atccctgatg gcaagaggat tatctgggac	300
tccaggaagg gattcattat ttccaacgcc acctacaagg agatcggcct cctgacctgc	360
gaagccacag ttaacggcca cctctacaag accaactacc tgacacaccg gcagaccaac	420
accatcatcg acgtcgtgct cagcccctcc cacggaattg agctgtccgt cggagaaaag	480
ctggtgctga actgcaccgc cagaaccgaa ctgaacgtgg gcatcgactt caactgggag	540
taccctcct ccaaacacca gcacaagaaa ctctcaaca gggacctgaa aactcaatct	600
ggctccgaaa tgaaaaagtt cctgtccacc ctgaccatcg acggcgtgac cagggtccgac	660
cagggcctgt acacctgcgc cgctcctcc ggctgatga ccaagaagaa ctccaccttc	720
gtgagggtgc acgagaagga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc	780
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc caaaaccca aggacaccct catgatctcc	840
cggacccccg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacct tgagggtcaag	900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	960
cagtacaaca gcacgtaccg tgtgggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg	1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa	1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacctt gccccatcc	1140
cgggacgagc tgaccaagaa ccaggctcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc	1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1260
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag	1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1380
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgtgt gtggcggatc aggtggggga	1440
ggctctgtgt gaggcggtag tgaggttcag ttggtggagt ccgggggagg attggtgcag	1500
gctggaggaa gtttgagggt gtcctgtgcc gccagcgggg gagacttgtc ctccgtggac	1560

atgggatggt acaggcaggc ccctggaaag ggattggagt ttgtgggggt tatttcccgg	1620
actggagggt ccacctatta tgttgacagt gtgcaggagc ggtttaccat ttctaggagc	1680
aacgctaaga acacagttaa cctgcagatg aatagcttga gggctgagga cactgctgtg	1740
tattattgca agaccgagat tccaggagga gacgactact ggggccaggg aacactgggtg	1800
accgtgagtt cc	1812

<210> 133
 <211> 2097
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de ADN de EB-105BIe1

<400> 133

gaggttcagt tgggtggagtc cgggggagga ttggtgcagc ctggaggaag tttgaggtg	60
agctgtgccg catccgggtt gtacttttagc agctacgaca ttgcatgggt gaggcaggca	120
cctggcaagg gattggagtt tgtgagcgcc atcgacgtga gcggagagca tacatactac	180
gctgacagtg tgaagggccg gtttaccatc tccagggaca acgctaagaa cacactgtac	240
ctgcagatga acagcctgag ggagaggagc acagcagtgt actactgcaa cgagtgaaa	300
tggagcgatt acggaccaga caacgactac tggggacagg gaaccctcgt gaccgtgtct	360
agcgggtggtg gcggatcagg tgggggaggc tctggtggag gcggtagttc cgataccggt	420
cgtccttttg tcgagatgta ctccgagatc cccgagatta ttcacatgac cgagggccgc	480
gagctggtga ttccttgtcg tgtgacctcc cctaacatca ccgttaccct gaagaagttt	540
cccctggata cactgatccc tgatggcaag aggattatct gggactccag gaagggattc	600
attattttcca acgccaccta caaggagatc ggctcctga cctgcgaagc cacagttaac	660
ggccacctct acaagaccaa ctacctgaca caccggcaga ccaacaccat catcgacgtc	720
gtgctcagcc cctcccacgg aattgagctg tccgtcggag aaaagctggt gctgaactgc	780
accgccagaa ccgaactgaa cgtgggcacg gacttcaact gggagtaccc ctctcctaaa	840
caccagcaca agaaactcgt caacaggagc ctgaaaactc aatctggctc cgaaatgaaa	900
aagttcctgt ccaccctgac catcgacggc gtgaccaggt ccgaccaggg cctgtacacc	960
tgcgccgcct cctccggcct gatgaccaag aagaactcca ccttcgtgag ggtgcacgag	1020
aaggacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	1080
gtcttcctct tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac cccgaggtc	1140

acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	1200
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	1260
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	1320
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc	1380
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga cgagctgacc	1440
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg	1500
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1560
tccgacggct ctttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1620
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag	1680
agcctctccc tgtctccggg tgggtggtagc ggatcagggtg ggggaggctc tgggtggaggc	1740
ggtagtgagg ttcagttggg ggagtcggg ggaggattgg tgcaggctgg aggaagtttg	1800
aggttgtcct gtgccgccag cggggatgat ttgagctccg ttgacatggg atggtacagg	1860
caggcacccg gaaagggact ggagttcgtg ggagtgatta gcaggggggg aggaagcaca	1920
tactacgtgg actccgtgca gggaagggtt acaatctccc gggacaacgc taagaacaca	1980
gtgtacctgc agatgaacag cctcagggcc gaggacacag cagtgtacta ctgcaaaacc	2040
gagattccct attttgacga ttactggggc cagggcacac tggtgaccgt tagttcc	2097

<210> 134

<211> 2097

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de EB-105BIe2

<400> 134

gaggttcagt tgggtggagtc cgggggagga ttggtgcagg ctggaggaag tttgaggtg	60
tcctgtgccg ccagcgggga tgatttgagc tccgttgaca tgggatggta caggcaggca	120
cccggaaagg gactggagtt cgtgggagtg attagcaggg ggggaggaag cacatactac	180
gtggactccg tgcagggaag gtttacaatc tcccgggaca acgctaagaa cacagtgtac	240
ctgcagatga acagcctcag ggccgaggac acagcagtgt actactgcaa aaccgagatt	300
ccctattttg acgattactg gggccagggc aacttggtga ccgttagttc cggtaggtgc	360
ggatcagggtg ggggaggctc tgggtggaggc ggtagttccg ataccggctg tccttttctc	420

gagatgtact ccgagatccc cgagattatt cacatgaccg agggccgcga gctggtgatt	480
ccttgtctgtg tgacctcccc taacatcacc gttaccctga agaagtttcc cctggataca	540
ctgatccctg atggcaagag gattatctgg gactccagga agggattcat tatttccaac	600
gccacctaca aggagatcgg cctcctgacc tgcgaagcca cagttaacgg ccacctctac	660
aagaccaact acctgacaca ccggcagacc aacaccatca tcgacgtcgt gctcagcccc	720
tcccacggaa ttgagctgtc cgtcggagaa aagctggtgc tgaactgcac cgccagaacc	780
gaactgaacg tgggcatcga cttcaactgg gagtaccctt cctccaaaca ccagcacaag	840
aaactcgtca acagggacct gaaaactcaa tctggctccg aaatgaaaaa gttcctgtcc	900
accctgacca tcgacggcgt gaccaggtcc gaccagggcc tgtacacctg cgccgcctcc	960
tccggcctga tgaccaagaa gaactccacc ttcgtgaggg tgcacgagaa ggacaaaact	1020
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt cttcctcttc	1080
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ccgaggtcac atgcgtggtg	1140
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagtccaact ggtacgtgga cggcgtggag	1200
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1260
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc	1320
tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1380
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggacg agctgaccaa gaaccaggtc	1440
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat ccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1500
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1560
ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1620
tcattgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1680
tctccgggtg gtggtggcgg atcagggtgg ggaggctctg gtggaggcgg tagtgaggtt	1740
cagttggtgg agtccggggg aggattggtg cagcctggag gaagtttgag gttgagctgt	1800
gccgcatccg ggttggtactt tagcagctac gacattgcat gggtaggca ggcacctggc	1860
aagggtattg agtttgtag cgccatcgac gtgagcggag agcatacata ctacgtgac	1920
agtgtgaagg gccggtttac catctccagg gacaacgcta agaacacact gtacctgcag	1980
atgaacagcc tgagggcaga ggacacagca gtgtactact gcaacgcagt gaaatggagc	2040
gattacggac cagacaacga ctactgggga cagggaaccc tcgtgaccgt gtctagc	2097

<210> 135

<211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de CDR1 de HC de tocilizumab

 <400> 135

 agcgaccacg cctggagc 18

 <210> 136
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de CDR2 de HC de tocilizumab

 <400> 136

 tacatcagct acagcggcat caccacctac aaccccagcc tgaagagc 48

 <210> 137
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de CDR3 de HC de tocilizumab

 <400> 137

 gccaggacca ccgcatgga ctac 24

 <210> 138
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de CDR1 de LC de tocilizumab

 <400> 138

 tacaccagca ggctgcacag c 21

 <210> 139
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de ADN de CDR2 de LC de tocilizumab

<400> 139

agggccagcc aggacatcag cagctacctg aac

33

<210> 140

<211> 27

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Secuencia de ADN de CDR3 de LC de tocilizumab

<400> 140

cagcagggca acaccctgcc ctacacc

27

REFERENCIA A UN LISTADO DE SECUENCIAS ELECTRÓNICO

[00380] El contenido del listado de secuencias electrónico (076908-8004WO01.xml; tamaño: 242 KB; y fecha de creación: 7 de septiembre de 2023) se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

[00381] Si bien anteriormente se han descrito formas de realización específicas de la presente invención, las personas del oficio de nivel medio apreciarán que se pueden realizar muchos equivalentes, modificaciones, sustituciones y variaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.