



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 553**

51 Int. Cl.:  
**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02730530 .9**

96 Fecha de presentación : **14.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1395284**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Anticuerpo anti-CD4 TRX1 que no disminuye el número de células y sus usos.**

30 Prioridad: **14.06.2001 GB 0114517**  
**20.09.2001 GB 0122724**  
**19.10.2001 US 345194 P**  
**18.04.2002 US 373470 P**  
**18.04.2002 US 373471 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2011**

73 Titular/es: **ISIS INNOVATION LIMITED**  
**Ewert House, Ewert Place**  
**Summertown, Oxford OX2 7SG, GB**  
**CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED y**  
**TOLERX, Inc.**

72 Inventor/es: **Frewin, Mark;**  
**Waldmann, Herman;**  
**Gorman, Scott;**  
**Hale, Geoff;**  
**Rao, Patricia;**  
**Kornaga, Tadeusz;**  
**Ringler, Douglas;**  
**Cobbold, Stephen y**  
**Winsor-Hines, Dawn**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 553 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Anticuerpo anti-CD4 TRX1 que no disminuye el número de células y sus usos.

5 La presente invención es aplicable a la inhibición, la prevención o la mejora de una respuesta inmune frente a un(os) antígeno(s). Tal inhibición, prevención o mejora de una respuesta inmune frente a un(os) antígeno(s) incluye inducir una tolerancia hacia el(los) antígeno(s). Esta invención también se refiere a la inducción de la tolerancia y/o a la prevención o a la inhibición de la activación y la proliferación de los linfocitos T y, más particularmente, a la inducción de la tolerancia en un primate.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La tolerancia hacia un antígeno o un tejido extraños, o hacia un antígeno o un tejido propios es un estado en el que un sistema inmunitario maduro, por lo demás normal, es incapaz de responder agresivamente de forma específica contra ese antígeno/tejido, el cual es tratado, por lo tanto, como un tejido/componente corporal normal (no enfermo), sin embargo, al mismo tiempo, puede responder agresivamente contra antígenos/tejidos extraños o enfermos, hacia los que no se ha vuelto específicamente tolerante por el procedimiento natural de autotolerancia o creando un entorno tolerante-permisivo *in vivo*. D2 (Isaacs y col., Clin. Exp. Immunology 1997; 110; págs. 158-166) describe un anticuerpo anti-CD4 humanizado que no disminuye el número de células, pero que muestra una toxicidad grave de la dosis inicial después de la administración.

20 **Resumen de la invención**

25 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un anticuerpo anti-CD4 humanizado que no disminuye el número de células, que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, teniendo la cadena ligera las tres CDRs de la cadena ligera KASQSVDYDGDSYMN, VASNLES y QQSLQDPPT y teniendo la cadena pesada las tres CDRs de la cadena pesada AYVIS, EIYPGSGSSYNEKFKG y SGDGSRFVY, teniendo el anticuerpo una porción Fc no glicosilada.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporcionan usos para dichos anticuerpos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para inducir tolerancia en un primate por medio del uso de dichos anticuerpos mediante el uso de un régimen de dosificación que induce dicha tolerancia en un primate.

35 **Breve descripción de los dibujos**

40 La Figura 1 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de un ejemplo del anticuerpo TRX1, así como las regiones CDRs y de armazón de las cadenas pesada y ligera.

La Figura 2 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de una realización del anticuerpo TRX1 presente, así como las regiones CDRs y de armazón de las cadenas pesada y ligera.

45 La Figura 3 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de otro ejemplo del anticuerpo TRX1, así como las regiones CDRs y de armazón de las cadenas pesada y ligera.

La Figura 4 muestra las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera de una segunda realización del anticuerpo TRX1 presente, así como las regiones CDRs y de armazón de las cadenas pesada y ligera.

50 La Figura 5 muestra la respuesta inmune frente a antivenina en los primeros 68 días (es decir, la fase de tolerancia) de un estudio de grupos de mandriles a los que se suministró antivenina sola o junto con el anticuerpo TRX1.

55 La Figura 6 muestra la respuesta inmune frente a antivenina, subsiguiente a un estímulo con antivenina y con glóbulos rojos de oveja, en grupos de mandriles a los que se había suministrado antivenina sola o junto con el anticuerpo TRX1, 68 días antes del estímulo.

La Figura 7 muestra la respuesta inmune frente a antivenina, posterior a cada uno de los tres estímulos con antivenina, en grupos de mandriles a los que se había suministrado antivenina sola o junto con el anticuerpo TRX1, 68 días antes del primer estímulo.

60 La Figura 8 es un diagrama que representa la respuesta inmune frente a glóbulos rojos de oveja, después de la inducción de la tolerancia con TRX1 hacia la antivenina.

65 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para inducir la tolerancia en un primate hacia un(os) antígeno(s) mediante el uso de un anticuerpo de la presente invención, tal y como se describe más adelante. El anticuerpo se administra en una cantidad y de acuerdo con un régimen de dosificación que es eficaz

## ES 2 357 553 T3

para inducir tolerancia en un primate. El anticuerpo es un anticuerpo que cuando está presente en una reacción mixta de linfocitos (MLR) primaria comparada con una reacción mixta de linfocitos en ausencia del anticuerpo, reduce la cantidad de células que son positivas para CD4 y CD25 (células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>), lo que es el resultado de la reacción mixta de linfocitos. En una realización preferida, el anticuerpo es un anticuerpo que reduce la cantidad de tales células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en al menos el 40% y preferiblemente en al menos el 60% y aún más preferiblemente en al menos el 70%.

De aquí en adelante, bajo la referencia “compuesto” se entiende que son los anticuerpos de la presente invención.

En una realización preferida, tal compuesto produce una población de células que inhibe una reacción mixta de linfocitos (MLR) primaria (realizada con células que no se han expuesto previamente al compuesto) reduciendo el número de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en la MLR primaria. En una realización preferida, hay por lo menos una reducción del 10% y preferiblemente por lo menos una reducción del 20%. Los protocolos para realizar las reacciones mixtas de linfocitos descritas anteriormente, se describen en el Ejemplo 5.

Además, en una realización preferida, el compuesto es un compuesto que reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una reacción mixta de linfocitos primaria y genera una población de células en tal reacción mixta de linfocitos primaria que inhibe una reacción mixta de linfocitos secundaria. En una realización preferida, las células se generan en una reacción mixta de linfocitos primaria que se realiza en presencia del compuesto, cuyas células, cuando se añaden a la reacción mixta de linfocitos secundaria, reducen preferentemente el número de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> generadas en tal reacción mixta de linfocitos secundaria, en comparación con una reacción mixta de linfocitos secundaria en ausencia de las células añadidas en al menos el 20%, más preferiblemente en al menos el 35%, y más preferiblemente en al menos el 50%.

Una inhibición de una MLR primaria o secundaria de tal población de células se comprueba por una reducción de la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, producidas en la MLR, comparada con la MLR realizada en ausencia de tal población de células.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, un primate se trata con un compuesto que tiene las características tal y como se han descrito anteriormente (reducción de la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una MLR primaria *in vitro*, generando tal MLR primaria una población de células que reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas *in vitro*, en una MLR primaria y/o secundaria y que realiza preferentemente tal reducción en ambas MLRs, primaria y secundaria).

En una realización, las células generadas en la MLR primaria en presencia del compuesto, son células que cuando se añaden a una MLR secundaria (comparada con una MLR secundaria sin las células añadidas) reducen y/o eliminan la generación de una o varias citocinas; en particular, una o varias entre IL-2, IL-4 e IL-12 en la MLR secundaria. Generalmente tal reducción de por lo menos una entre IL-2, IL-4 e IL-12 es de al menos el 40%, preferiblemente de al menos el 60%.

Por tanto, un compuesto preferido es uno que genera a células en una MLR primaria que en una MLR secundaria, comparada con el testigo, reduce la producción de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, o de una o varias o todas (preferiblemente todas) entre IL-2, IL-4 e IL-12 y reduce preferiblemente la producción a la vez de tales células y de tales citocinas.

En esta memoria se describe una detección o una prueba en la que los linfocitos T se exponen *in vitro* a un(os) material(es) o a un(os) compuesto(s) bajo unas condiciones que estimulan y provocan que los linfocitos T proliferen, efectuándose dicha exposición en presencia de un(os) compuesto(s) que se va a someter a ensayo para estudiar su capacidad para inducir tolerancia. El ensayo de proliferación de los linfocitos T puede ser una reacción mixta de los linfocitos o un ensayo en el cual se provoca que los linfocitos T proliferen mediante una estimulación no específica del antígeno, a través del receptor de los linfocitos T (TCR) o un componente del complejo del TCR, por ejemplo, un componente CD3. Típicamente, un anticuerpo monoclonal anti-CD3 se utiliza para estimular a los linfocitos T y provocar que proliferen. Además de la estimulación a través del complejo de TCR, las señales coestimuladoras a veces se proporcionan mediante la adición de anticuerpos que se unen a moléculas coestimuladoras, tales como CD28. Los linfocitos T que se han incitado a proliferar, en presencia y en ausencia del compuesto que se va a someter a ensayo, se examinan para determinar un subconjunto de linfocitos T que sea positivo para CD4 (CD4<sup>+</sup>) y positivo para CD25 (CD25<sup>+</sup>), para determinar si la presencia del compuesto inhibía la producción de tal subconjunto de linfocitos T.

El ensayo *in vitro* que se utiliza para someter a ensayo un(os) compuesto(s) para estudiar la actividad que induce tolerancia, es preferiblemente una reacción mixta de linfocitos (MLR). Las reacciones mixtas de linfocitos se conocen en general en la técnica y un protocolo para las mismas se describe en el Ejemplo 5.

La población de células producida en el ensayo inicial se puede someter a ensayo a continuación en al menos un ensayo más en donde los linfocitos T se estimulan *in vitro* para proliferar, para determinar si tal población de células inhibe la producción de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>.

Al menos uno de los ensayos adicionales puede ser una reacción mixta de linfocitos (una reacción mixta de linfocitos primaria o secundaria) o un ensayo en el que se estimula a los linfocitos T para proliferar como respuesta a una estimulación no específica del antígeno, a través del receptor de los linfocitos T (TCR) o un componente del complejo de TCR o con una coestimulación que imita una estimulación específica del antígeno a través de TCR.

## ES 2 357 553 T3

Un protocolo para tal ensayo se describe en el Ejemplo 5.

La detección o el ensayo puede implicar tanto el ensayo inicial para determinar si el compuesto, en un ensayo *in vitro* para estudiar la proliferación de los linfocitos T, tal como una MLR, reduce la producción de las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, como un ensayo subsiguiente para determinar si las células producidas en el primer ensayo inhiben la producción de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en un segundo ensayo de proliferación de los linfocitos T, tal como una MLR primaria y/o secundaria y, particularmente, una MLR secundaria y/o la producción de citocina en una MLR secundaria.

El anticuerpo es uno que provoca la reducción de la producción de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en el ensayo inicial y produce una población de células en el mismo, que reduce la producción de tal subconjunto de linfocitos T en un segundo ensayo, tal y como se ha descrito anteriormente en esta memoria, y/o que reduce la producción de citocinas y, en particular, una o varias entre IL-2, IL-4 e IL12 en un segundo ensayo.

El anticuerpo es un compuesto que cuando está presente en un ensayo de proliferación de linfocitos T, tal como una reacción mixta de linfocitos primaria (MLR), comparada con una reacción mixta de linfocitos en ausencia del compuesto, reduce la cantidad de células que son positivas para CD4 y CD25 (células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>), que son el resultado de la reacción mixta de linfocitos. En una realización preferida, el compuesto es un compuesto que reduce la cantidad de tales células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en al menos el 60% y aún más preferiblemente en al menos el 70%.

Además, en una realización preferida, el compuesto seleccionado es un compuesto que reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una reacción mixta de linfocitos primaria y genera una población de células en tal reacción mixta de linfocitos primaria que inhibe una reacción mixta de linfocitos secundaria. En una realización preferida, las células se generan en una reacción mixta de linfocitos primaria que se realiza en presencia del compuesto, cuyas células cuando se añaden a la reacción mixta de linfocitos secundaria reducen preferentemente las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> generadas en tal reacción mixta de linfocitos secundaria, (comparada con una reacción mixta de linfocitos secundaria en ausencia de las células añadidas) en al menos el 20%, más preferiblemente en al menos el 35% y más preferiblemente en al menos el 50%. En una realización preferida, tales células en la MLR secundaria, comparadas con un testigo, reducen la producción de por lo menos una entre IL-2, IL-4 e IL-12 en al menos el 60%.

Una inhibición de una MLR primaria o secundaria a través de tal población celular se muestra por una reducción de la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en la MLR, comparada con la MLR realizada en ausencia de tal población celular, y en relación con la MLR secundaria, se puede mostrar por la reducción de las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> o una producción reducida de las citocinas y preferiblemente por ambas.

Tal y como se emplea en esta memoria, el término “tolerar” o “tolerante” en relación con un antígeno significa que, sin requerir un nivel terapéutico o eficaz de un inmunosupresor, el primate no produce una respuesta inmune adversa frente al antígeno, durante un periodo de tiempo, después de interrumpir el tratamiento, incluso cuando se estimula posteriormente con el antígeno y/o cuando el antígeno sigue estando presente en el primate, pero es capaz de proporcionar una respuesta inmune contra otros antígenos.

El(los) antígeno(s) hacia el que se induce la tolerancia, puede ser un antígeno propio o un antígeno extraño.

El antígeno extraño puede ser uno o varios entre los siguientes tipos de antígenos:

(i) un antígeno extraño presente en el tejido o en las células trasplantadas, incluyendo el tejido o las células presentes en un órgano, en donde el trasplante puede ser alogénico o xenogénico;

(ii) un agente terapéutico (que también incluye agentes terapéuticos utilizados para la prevención de la enfermedad) que produce una respuesta inmune en un primate, en donde la respuesta inmune disminuye la capacidad del agente para actuar como agente terapéutico. Tales agentes incluyen, pero no están limitados a los mismos, vehículos de entrega, tales como vectores utilizados en la terapia génica; agentes activos tales como proteínas suministradas al primate, tal como proteínas recombinantes tales como anticuerpos monoclonales, enzimas, factores de coagulación y algunos fármacos de molécula pequeña, o proteínas producidas a partir de un agente suministrado al primate, como en la terapia génica.

Los antígenos extraños hacia los cuales se induce tolerancia, de acuerdo con la presente invención, no son antígenos extraños tales como los presentes en bacterias, hongos, virus, etc. que provocan enfermedad, que infectan un hospedador, es decir, la expresión antígeno extraño no incluye un antígeno extraño como parte de un organismo que infecta un primate y provoca una enfermedad o un trastorno.

De acuerdo con un aspecto, un primate se trata para producir tolerancia hacia un(os) antígeno(s) tratando al primate con el anticuerpo CD4 en una cantidad y durante un tiempo que sea eficaz para proporcionar dicha tolerancia, estando presente el anticuerpo en el primate en un momento en el que dicho antígeno también está presente en el primate, dando como resultado con tal tratamiento que el primate sea tolerante hacia el antígeno. Tal anticuerpo CD4 tiene las características descritas anteriormente cuando se somete a ensayo *in vitro* en una MLR (reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una MLR primaria, y la población celular producida en la MLR primaria cuando se somete a ensayo *in vitro* en por lo menos una MLR primaria o secundaria reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en la misma).

## ES 2 357 553 T3

El anticuerpo CD4 es un anticuerpo monoclonal. El anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

El anticuerpo CD4 se administra a un primate en una cantidad y durante un tiempo eficaz para inducir tolerancia hacia un antígeno extraño o propio y preferiblemente hacia un antígeno extraño.

5

De acuerdo con una realización preferida, el anticuerpo CD4 se administra durante un periodo de tiempo para mantener en el primate unos niveles apropiados de tal anticuerpo durante un periodo de tiempo que sea suficiente para inducir la tolerancia.

10 El anticuerpo se administra generalmente en una dosis inicial de por lo menos aproximadamente 40 mg, preferiblemente de al menos aproximadamente 50 mg y más preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 70 mg.

15 En una realización preferida, la dosis inicial es de al menos 400 mg, preferiblemente de al menos aproximadamente 500 mg y en una realización particular, en una cantidad de al menos aproximadamente 700 mg.

La dosis inicial se puede administrar en una o en varias dosis durante un periodo de veinticuatro horas y preferiblemente en una dosis para veinticuatro horas.

20 Tal y como se emplea en esta memoria en referencia a una cantidad de dosificación, una dosis es la cantidad total de anticuerpo administrado durante un periodo de tiempo de veinticuatro horas, incluso si se administra más de una vez en las 24 horas.

25 En la mayoría de los casos, después de la dosis inicial, el anticuerpo CD4 se administra en una o varias dosis complementarias durante varios días, administrándose cada dosis complementaria en una o varias dosis en un periodo de tiempo de veinticuatro horas. La(s) dosis complementaria(s) se proporciona generalmente en una cantidad tal que los niveles séricos del anticuerpo vuelvan a los que se habían conseguido con la dosis inicial.

30 En una realización preferida, la dosis o las dosis complementarias mínimas es una cantidad que es por lo menos igual a las cantidades descritas anteriormente y que pueden ser idénticas o no a la dosis suministrada como dosis original o inicial. Así, una dosis complementaria es generalmente de al menos 40 mg, preferiblemente por lo menos 50 mg y más preferiblemente por lo menos 70 mg. Tal y como se ha descrito anteriormente, en una realización preferida, la(s) dosis complementaria(s) es de al menos 400 mg, preferiblemente de al menos 500 mg y en una realización particular, de al menos 700 mg. En algunos casos, la dosis o las dosis complementarias pueden ser inferiores a la cantidad mínima.

35 Si hay más de una de una dosis complementaria, cada una de dichas dosis complementarias adicionales durante un periodo de 24 horas, puede ser igual o diferente que otra dosis complementaria.

40 El número de dosis complementarias variará, pero en una realización preferida, hay generalmente por lo menos una dosis complementaria y en la mayoría de los casos no hay más de siete dosis complementarias, es decir, el número total de dosis no excede generalmente las ocho dosis.

45 El período total durante el cual se administra el anticuerpo, generalmente no excede de cuatro semanas y más preferentemente no excede de tres semanas. En muchos casos, se puede conseguir la tolerancia usando una dosis inicial y una o varias dosis complementarias durante un período de tiempo que no exceda las dos semanas.

50 Aunque, de acuerdo con la presente invención, la tolerancia inicial hacia un(os) antígeno(s) se puede conseguir en un primate en un período de no más de cuatro semanas, en algunos casos, pueden ser necesarios tratamientos periódicos complementarios con el anticuerpo para mantener la tolerancia.

55 Tal y como se ha descrito anteriormente, por lo menos un anticuerpo CD4 se suministra en una cantidad que es al menos suficiente para inducir tolerancia en un primate frente hacia un(os) antígeno(s) y en una realización preferida, hacia un antígeno extraño. La cantidad grande está limitada por supuesto, por cuestiones de seguridad. En general, la dosificación diaria de anticuerpo sería generalmente menor de 6000 mg.

60 El número de dosis complementarias y el intervalo de tiempo entre las mismas se determinará, en parte, por la semi-vida de por lo menos un anticuerpo CD4. Aunque la presente invención no debe estar limitada de tal modo, se cree que el anticuerpo CD4 se debe suministrar inicialmente en una cantidad tal que se consigan unos niveles séricos de anticuerpo que excedan la cantidad requerida para saturar todo los CD4 del primate que se va a tratar, suministrándose las dosis complementarias en espacios de tiempo suficientes para mantener tal exceso durante un período que induzca una tolerancia en el primate hacia el(los) antígeno(s).

65 El anticuerpo CD4 es un anticuerpo CD4 que tiene una función efectora reducida (es decir, lítica) comparada con una IgG1 humana. El anticuerpo tiene una porción Fc que no está glicosilada y que tiene una unión reducida con el receptor de Fc.

## ES 2 357 553 T3

El anticuerpo CD4 con una función efectora reducida es un anticuerpo CD4 que no disminuye el número de células. Tal y como se emplea en esta memoria, “un anticuerpo CD4 que no disminuye el número de células” es un anticuerpo CD4 que disminuye menos del 50% de las células CD4 y preferiblemente menos del 10% de las células CD4.

5 En el tratamiento de un primate y particularmente de un ser humano, el anticuerpo CD4 se puede emplear conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una composición que contiene un anticuerpo CD4 puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, agentes estabilizadores y/o a otros agentes activos.

10 El uso de un anticuerpo CD4 para inducir tolerancia hacia un(os) antígeno(s) en un primate de acuerdo con la presente invención, proporciona una tolerancia hacia uno o varios antígenos y el primate es capaz de responder inmunológicamente a otros antígenos. De este modo, a este respecto, el primate se vuelve tolerante hacia uno o varios antígenos, y el sistema inmunitario es capaz de proporcionar una respuesta inmune contra otros antígenos extraños, por lo que el primate no está inmunodeprimido.

15 En la realización preferida en la que se induce la tolerancia hacia un antígeno, el anticuerpo CD4 se administra al primate antes, conjuntamente o posteriormente al antígeno que se va a suministrar al primate. En una realización preferida, al primate se suministra el anticuerpo CD4 en un momento en el que el anticuerpo está presente en el primate. En una realización particularmente preferida, el anticuerpo CD4 se suministra al primate antes de que el primate entre en contacto con el antígeno, hacia el cual se va a inducir tolerancia en el primate o al cabo de algunas horas o menos de un día después de que esto ocurra. En una realización preferida, el anticuerpo se administra al primate no más de dos días antes de que el primate reciba el antígeno, preferentemente, no más de un día antes.

25 Tal y como se ha indicado anteriormente en esta memoria, en una realización, en un primate se induce tolerancia hacia una proteína terapéutica que se va a utilizar para tratar el primate. Tal proteína terapéutica puede ser un anticuerpo terapéutico (con excepción del anticuerpo CD4), dicho anticuerpo terapéutico puede ser un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico o un anticuerpo no humano; una enzima tal como una utilizada para la terapia sustitutiva; una hormona; un factor de coagulación; una proteína producida en la terapia génica; un vehículo de entrega para la terapia génica tal como un vector utilizado en la terapia génica (por ejemplo, un vector de adenovirus).

30 El(los) antígeno(s) extraño(s) puede estar presente en un órgano trasplantado, o en células trasplantadas utilizadas en la terapia celular, o en otros trasplantes de tejido, tal como la piel.

35 El tratamiento de un primate, en particular, un ser humano, para inducir tolerancia hacia en el primate hacia un(os) antígeno(s) extraño(s) por medio del uso de un anticuerpo CD4, se puede conseguir en algunos casos sin una terapia complementaria, tal como un trasplante de médula ósea para promover la aceptación de un antígeno extraño y/o la disminución del número de linfocitos T y/o la inmunosupresión.

40 En algunos casos, la terapia complementaria también se puede emplear. Por ejemplo, como parte de un procedimiento de trasplante se puede utilizar la inmunosupresión con un inmunosupresor apropiado, pero con el empleo la presente invención, la inmunosupresión crónica no es requerida. Además, si se utiliza después o durante el procedimiento de inducción de la tolerancia, en algunos casos, el inmunosupresor se puede utilizar con una cantidad menor que la cantidad requerida para proporcionar para una inmunosupresión eficaz.

45 El anticuerpo es un anticuerpo TRX1, tal y como se describe en las reivindicaciones y tal anticuerpo se emplea preferiblemente con el régimen de dosificación tal y como se ha descrito anteriormente en esta memoria.

50 Al anticuerpo se hace referencia a veces a continuación en esta memoria, como TRX1. El término “molécula” o “anticuerpo” incluye TRX1. El término “TRX1” incluye el anticuerpo mostrado en la Figura 2 y en una figura de la Figura 4, y los que son idénticos al mismo, que se pueden producir, por ejemplo, por tecnología recombinante.

Como ejemplos representativos pero que no son limitativos, de tales anticuerpos equivalentes a TRX1, se pueden mencionar:

55 1) los anticuerpos humanizados que se unen al mismo epítipo que TRX1;

2) los anticuerpos humanizados que tienen las mismas CDRs que TRX1 pero que tienen un armazón humanizado diferente y/o una región constante humana diferente;

60 3) los anticuerpos humanizados que se unen al mismo epítipo que TRX1 en donde uno o varios aminoácidos de una o varias CDRs de TRX1 se han cambiado (preferible pero no necesariamente, una sustitución de aminoácidos conservadora) y en donde el armazón puede tener el mismo armazón que TRX1 o tener un armazón humanizado diferente o en el que se han cambiado uno o varios de los aminoácidos de la región del armazón de TRX1 y/o en el que la región constante puede ser la misma o diferente de TRX1;

65 4) los anticuerpos humanizados que se unen al mismo epítipo que TRX1 en donde el anticuerpo no se une a la región Fc del receptor;

## ES 2 357 553 T3

5) los anticuerpos humanizados que se unen al mismo epítipo que TRX1 en donde sus CDRs no incluyen un sitio de glicosilación;

6) los anticuerpos humanizados que se unen al mismo epítipo que TRX1 y que no se unen a la región Fc del receptor y las CDRs no incluyen un sitio de glicosilación;

7) un anticuerpo quimérico que se une al mismo epítipo que TRX1; y

8) un anticuerpo de murino que se une al mismo epítipo que TRX1.

Los anticuerpos que son equivalentes a TRX1 se pueden utilizar de manera semejante y para los mismos fines que TRX1.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar un animal, en particular un ser humano, especialmente para el uso en la inhibición, la mejora o la reducción de una respuesta inmune frente a un antígeno, el cual puede ser un antígeno extraño o un antígeno propio, incluyendo la inducción de la tolerancia hacia un antígeno. Los anticuerpos se pueden utilizar para inhibir, mejorar o reducir una respuesta inmune frente a un antígeno presentado por la clase I y/o a un antígeno presentado por la clase II. Los anticuerpos se pueden utilizar para inhibir, mejorar o reducir una respuesta inmune a tales antígenos. En el caso de un trasplante, por ejemplo, los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase I y de la clase II y los antígenos del complejo menor de histocompatibilidad o no MHC, se pueden presentar. Además de los antígenos de trasplante, los anticuerpos se pueden utilizar para inhibir, mejorar o reducir una respuesta inmune frente a proteínas globulares, glicoproteínas tales como inmunoglobulinas, materiales transportados sobre partículas, tales como proteínas del polen, polipéptidos destinados al uso terapéutico tales como el interferón, la interleucina-2 o el factor de necrosis tumoral, o terapias hormonales sustitutivas, tales como la hormona luteinizante, sus análogos y sus antagonistas. Otros antígenos específicos contra los que se puede inhibir, mejorar o reducir una respuesta inmune incluyen análogos de péptidos sintéticos de agentes terapéuticos proteicos que se emplean para ayudar en el bloqueo del receptor, y aloantígenos. Los aloantígenos pueden ser responsables del rechazo de tejido extraño en trasplantes de tejido o injertos de piel. El término “antígeno” tal y como se emplea en esta memoria, es un compuesto o un material que induce una respuesta inmune en un animal, en particular en un ser humano. La respuesta inmune puede ser una respuesta de los linfocitos T, la cual puede estar acompañada o no, por una respuesta humoral.

Los anticuerpos de la presente invención inhiben y/o alteran la activación y la proliferación de los linfocitos T y el solicitante ha encontrado que tal inhibición se puede efectuar cuando se añade la molécula o el anticuerpo, tanto antes como después de un agente que estimula la activación de los linfocitos T.

Los anticuerpos de la presente invención tienen la característica de unirse a un epítipo de un antígeno de CD4 (linfocitos T humanos positivos para CD4), pero se debe entender, sin embargo, que aunque se cree que el anticuerpo actúa a través de la unión a un antígeno de CD4 en los linfocitos T, el anticuerpo puede actuar mediante la unión a un antígeno de CD4 sobre otras células; p. ej., monocitos. Consecuentemente, la capacidad de tales moléculas o anticuerpos para inhibir y/o alterar la activación o la proliferación de los linfocitos T, se puede efectuar o no a través de la unión a células positivas para CD4, aunque el solicitante cree actualmente que el mecanismo de acción implica la unión de la molécula o del anticuerpo a células positivas para CD4.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir y/o inhibir una respuesta inmune en curso en pacientes humanos, mediante la administración al paciente del anticuerpo, de aquí en adelante designado TRX1.

Aunque los solicitantes no desean limitar la invención a ninguna consideración teórica, se cree que el mecanismo que posibilita que el anticuerpo monoclonal de esta invención inhiba o evite o reduzca o mejore la gravedad de una respuesta inmune, e inhiba y/o altere la activación y la proliferación de los linfocitos T efectoras, es el hecho de que el anticuerpo TRX1 disminuye la densidad de CD4 expresado en las superficies de los linfocitos T que son capaces de participar en una reacción inmune, y disminuye de este modo el número de linfocitos T funcionales, CD4<sup>+</sup> y efectoras; y/o afecta a la transducción de la señal y disminuye de este modo el número de linfocitos T funcionales, CD4<sup>+</sup> y efectoras. Se cree que estos mecanismos de acción son responsables no sólo de la prevención de respuestas inmunes, sino también de la reducción de la gravedad de respuestas inmunes en curso. Además, el anticuerpo TRX1 inhibe la actividad celular de los linfocitos T citotóxicos (del inglés, “natural killer”, NK) *in vitro*. Esto es pertinente a la presente invención porque se cree que un mecanismo citotóxico no restringido al MHC, tal como la actividad de los linfocitos T citotóxicos, está implicado en la enfermedad de rechazo inverso (del inglés, “graft versus host disease”).

El término “inhibir”, tal y como se emplea en esta memoria a lo largo de esta solicitud, significa la prevención o la inhibición o la reducción de la gravedad, o la mejora de una respuesta inmune frente a uno o varios antígenos. El antígeno puede ser un antígeno extraño o un antígeno propio. El término “injerto” tal y como se emplea en esta memoria para los fines de esta solicitud, significará cualquiera y todos los trasplantes, incluyendo pero sin estar limitados a los mismos, el alotrasplante y el xenotrasplante. Dicho trasplante puede incluir a modo de ejemplo, pero sin estar limitado a los mismos, el trasplante de células, de médula ósea, de tejido, de órganos, de huesos, etc.

La expresión “respuesta(s) inmune(s)” tal y como se emplea en esta memoria, significa respuestas inmunes dependientes de la activación y de la proliferación de los linfocitos T, que incluye los efectos celulares y los anticuerpos dependientes de los linfocitos T, que se pueden producir como una respuesta, a modo de ejemplo y no como una limitación: a (i) los injertos, (ii) a la enfermedad de rechazo inverso, y (iii) a los autoantígenos resultantes de enfermedades autoinmunes, que incluyen a modo de ejemplo pero no están limitadas a las mismas, la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus, etc.

En una realización preferida, el anticuerpo no se une a los receptores de Fc a través de la región Fc del anticuerpo y las CDRs no incluyen un sitio de glicosilación.

La región constante de la cadena pesada no incluye un sitio de glicosilación. Un ejemplo de una secuencia de la cadena pesada que incluye un sitio de glicosilación se muestra en las Figuras 1D y 1F y en las Figuras 3D y 3F. Un ejemplo de una secuencia de la cadena pesada que no incluye un sitio de glicosilación, se muestra en las Figuras 2D y 2F y en las Figuras 4D y 4F.

El término “anticuerpo”, tal y como se emplea en esta memoria, incluye anticuerpos monoclonales, así como anticuerpos preparados por técnicas recombinantes, es decir, anticuerpos humanizados.

Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar un paciente que va a recibir o que ha recibido un trasplante de un injerto con una cantidad eficaz de TRX1.

En una realización, el anticuerpo es TRX1 que es un anticuerpo humanizado que incluye regiones constantes modificadas de un anticuerpo humano y el armazón de la cadena pesada y ligera, y las regiones de las CDRs, en donde las regiones del armazón de las regiones variables de la cadena pesada y ligera se corresponden con las regiones del armazón de la región variable de la cadena ligera y pesada de un anticuerpo humano, y las CDRs obtenidas a partir de un anticuerpo monoclonal de ratón designado NSM4.7.2.4. Un ejemplo de un anticuerpo TRX1 se muestra en la Figura 1. La Figura 1A muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN para la cadena ligera de TRX1. La Figura 1B muestra la secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera de TRX1. La Figura 1C muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de TRX1 con las CDRs destacadas. La Figura 1D muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN para la cadena pesada de TRX1 que incluye un sitio de glicosilación. La Figura 1E muestra la secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de TRX1. La Figura 1F muestra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de TRX1 que incluyen un sitio de glicosilación, con las CDRs destacadas. Se entiende que TRX1 de la Figura 1 no forma parte de la invención.

Otro ejemplo de TRX1 es un anticuerpo humanizado que incluye regiones constantes modificadas de un anticuerpo humano y las regiones del armazón de las cadenas pesada y ligera y de las CDRs, en donde las regiones del armazón de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se corresponden con las regiones del armazón de la región variable de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo humano, y las CDRs obtenidas a partir de un anticuerpo monoclonal de ratón designado NSM 4.7.2.4. Este ejemplo del anticuerpo TRX1 se muestra en la Figura 3. La Figura 3A muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN de la cadena ligera de TRX1. La Figura 3B muestra la secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera de TRX1. La Figura 3C muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de TRX1 con las CDRs destacadas. La Figura 3D muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN de la cadena pesada de TRX1 que incluye un sitio de glicosilación. La Figura 3E muestra la secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de TRX1. La Figura 3F muestra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de TRX1, que incluyen un sitio de glicosilación, con las CDRs destacadas. Se entenderá que TRX1 de la Figura 3 no forma parte de la invención.

Una realización del anticuerpo TRX1 de la invención se muestra en la Figura 2. La Figura 2A muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN de la cadena ligera. La Figura 2B muestra la secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera. La Figura 2C muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera con las CDRs destacadas. La Figura 2D muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN de la cadena pesada. La Figura 2E muestra la secuencia de nucleótidos de la cadena pesada. La Figura 2F muestra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada con las CDRs destacadas.

Otra realización del anticuerpo TRX1 de la invención se muestra en la Figura 4. La Figura 4A muestra las secuencias de ADN y de aminoácidos de la cadena ligera. La Figura 4B muestra la secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera. La Figura 4C muestra la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera con las CDRs destacadas. La Figura 4D muestra las secuencias de aminoácidos y de ADN de la cadena pesada. La Figura 4E muestra la secuencia de nucleótidos de la cadena pesada. La Figura 4F muestra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada con las CDRs destacadas.

En las figuras, el residuo de aminoácidos 1 es el primer aminoácido, en cada una de las cadenas pesada y ligera, después de la secuencia líder. También es el primer residuo en FR1 en las secuencias.

La preparación del anticuerpo humanizado TRX1 adecuado para los fines de la presente invención, debe ser evidente para los expertos en la materia a partir de las enseñanzas de esta memoria. Tal anticuerpo se puede preparar mediante técnicas recombinantes conocidas por los expertos en la materia.



## ES 2 357 553 T3

Los anticuerpos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir una respuesta inmune en un animal administrando el anticuerpo en una cantidad eficaz para inhibir tal respuesta inmune.

Por ejemplo, en algunos casos, el tratamiento con un agente terapéutico incluye una respuesta inmune contra el agente terapéutico. Como ejemplos representativos de tales agentes terapéuticos, se pueden mencionar anticuerpos monoclonales tales como ReoPro y OKT3, las enzimas para la terapia sustitutiva, tales como, pero no limitado a las mismas, glucocerebrosidasa para la enfermedad de Gaucher y factores de coagulación tales como el factor VIII, y productos de la terapia génica y vehículos de entrega para la terapia génica, tales como vectores obtenidos a partir de adenovirus.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el anticuerpo de la invención se administra a un paciente que se va a tratar con dicho agente terapéutico, administrándose el anticuerpo en una cantidad eficaz para inhibir la respuesta inmune contra el agente terapéutico. El anticuerpo se puede administrar antes, conjuntamente con o posteriormente a la administración del agente terapéutico. El método de administración depende de una diversidad de factores, que incluyen, pero no están limitados a los mismos, la indicación específica, el agente terapéutico específico y el programa de dosificación óptimo, si se administra antes de la administración del agente terapéutico, el anticuerpo se administra desde aproximadamente 1 hora antes hasta aproximadamente 10 días antes de la administración del agente terapéutico, preferiblemente desde aproximadamente 1 hora antes hasta aproximadamente 24 horas antes de la administración del agente terapéutico. Si se administra después de la administración del agente terapéutico, el anticuerpo se administra desde aproximadamente 1 hora después hasta aproximadamente 10 días después de la administración del agente terapéutico, preferiblemente desde aproximadamente 1 hora después hasta aproximadamente 24 horas después de la administración del agente terapéutico.

La cantidad de anticuerpo administrado, el programa de dosificación y el número de veces que se administra el anticuerpo, son dependientes del agente terapéutico y del régimen utilizados para tratar un paciente con el agente terapéutico.

En general, el anticuerpo se puede utilizar en una cantidad desde aproximadamente 0,1 miligramos hasta 3 gramos por dosis.

El anticuerpo de la presente invención también se puede utilizar para inhibir una respuesta inmune contra un antígeno propio y/o un anticuerpo extraño, p. ej., contra un trasplante (por ejemplo, rechazo del trasplante) y/o para inhibir o mejorar una respuesta inmune de un injerto contra un hospedador.

El anticuerpo de la presente invención también se puede utilizar para inhibir una respuesta inmune contra productos de la terapia génica así como una respuesta inmune contra los vehículos de entrega en la terapia génica, tales como vectores obtenidos a partir de adenovirus, que limitan la eficacia de la terapia génica.

Por tanto, una respuesta inmune frente a un antígeno en un hospedador, se puede inhibir, mejorar o reducir administrando el anticuerpo TRX1 de la invención, junto con el antígeno. A un paciente se puede suministrar un trasplante de tejido, tal como un trasplante de órgano o un trasplante de médula ósea y se puede administrar el anticuerpo TRX1 de la invención junto con el trasplante para inhibir el rechazo del mismo. También, se puede inducir la tolerancia hacia un antígeno que ya posee el paciente. La tolerancia específica a largo plazo se puede inducir hacia un antígeno propio o hacia antígenos para tratar enfermedades autoinmunes.

La presencia persistente o periódica del antígeno es necesaria para mantener la tolerancia. Un injerto de tejido, por ejemplo, proporciona el antígeno para mantener la tolerancia hacia el mismo. En el caso de antígenos extraños ajenos, tales como alérgenos, los "recordatorios" del antígeno se pueden proporcionar a intervalos regulares.

El anticuerpo se puede administrar *in vivo* de acuerdo con la presente invención, para inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T y disminuir la densidad de la expresión funcional de CD4 en la superficie celular y/o para afectar a la transducción de la señal de tal modo que se reduce la funcionalidad de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y/o el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

Por tanto, por ejemplo, en un procedimiento *in vivo*, tales anticuerpos se administran para evitar y/o inhibir una respuesta inmune y de tal modo inhibir la activación y la proliferación de los linfocitos T.

El anticuerpo se puede administrar *ex vivo* de acuerdo con la presente invención, para disminuir la densidad de la expresión funcional de CD4<sup>+</sup> en la superficie celular y/o para afectar a la transducción de la señal, reduciendo de este modo la funcionalidad de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y/o el número de células CD4<sup>+</sup> de las células del donante. A modo de ejemplo y no como limitación, en un procedimiento *ex vivo*, tales anticuerpos se infundirían en la médula ósea del donante antes del trasplante para evitar la aparición brusca de la enfermedad de rechazo inverso después del trasplante.

El anticuerpo se administra generalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos representativos de tales vehículos, se pueden mencionar la solución salina normal, los tampones, etc. Tales vehículos farmacéuticos son bien conocidos en la técnica y la selección de un vehículo adecuado se estima que está dentro del alcance de los expertos en la materia a partir de las enseñanzas contenidas en esta memoria.

## ES 2 357 553 T3

El anticuerpo TRX1 de la presente invención se puede administrar *in vivo* por vía intravenosa, subcutánea o mediante administración intramuscular, etc.

5 Tal y como se ha indicado anteriormente, el anticuerpo TRX1 de la presente invención se administra *in vivo* en una cantidad eficaz para inhibir una respuesta inmune contra un(os) antígeno(s). La expresión “una cantidad eficaz” para los fines de esta solicitud, debe significar la cantidad de anticuerpo capaz de producir el efecto deseado. En general, dicho anticuerpo se administra en una cantidad de al menos 0,1 miligramo por dosis. Se debe entender que se podrían utilizar cantidades menores. Además, después del tratamiento inicial, las cantidades descritas anteriormente en esta memoria, se pueden reducir para tratamientos subsiguientes, si los hay.

10 El anticuerpo TRX1 de la presente invención se puede emplear para inducir tolerancia hacia un antígeno. El término “tolerancia”, tal y como se emplea en esta memoria, significa que sigue habiendo una falta de respuesta de los linfocitos T contra un antígeno después de interrumpir el tratamiento con el anticuerpo, incluso en el caso de estimulación. Si es necesario, sin embargo, se pueden suministrar dosis del anticuerpo de recuerdo o como refuerzo para mantener dicha tolerancia.

20 Las técnicas de la presente invención para inhibir la activación de los linfocitos T se pueden emplear de forma aislada o conjuntamente con otras técnicas, fármacos o compuestos para inhibir la activación de los linfocitos T o para inhibir el rechazo de un injerto o la enfermedad de rechazo inverso, o para tratar diferentes enfermedades autoinmunes. Los ejemplos pueden incluir fármacos tales como rapamicina y ciclosporina, u otros compuestos inmunomoduladores que incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas coestimuladoras, tales como CD2, CD8 y CD28, así como anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas de adhesión.

25 Los anticuerpos de la presente invención también se pueden emplear en un método para seleccionar o determinar la presencia de células positivas para CD4 en una muestra, tal como una muestra de sangre, por ejemplo. En dicho método, una muestra se pone en contacto con el anticuerpo, y se determina la presencia de células positivas para CD4, y/o a continuación, las células positivas para CD4 se pueden seleccionar o aislar desde la muestra.

30 El anticuerpo de la invención se emplea para inducir una tolerancia hacia un(os) antígeno(s) en un primate (en particular un ser humano).

### Ejemplos

35 La invención se describe ahora en relación con los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

40 Una genoteca de ADNc se construyó a partir del hibridoma de ratón NSM 4.7.2.4 usando el sistema del plásmido Superscript (Gibco/BRL, número de catálogo 82485A) según el protocolo sugerido por el fabricante. Los ADNc de las cadenas pesada y ligera se clonaron a partir de la genoteca mediante la hibridación del ADN, usando como sondas los ADNc de los genes de las cadenas pesada y ligera procedentes del hibridoma de rata YTS 177.

45 Los ADNc de los genes de las cadenas pesada y ligera de rata de YTS 177 se aislaron a partir del vector de expresión pHA Pr-1 en forma de fragmentos BamHI/SalI y se marcaron con <sup>32</sup>P y se utilizaron independientemente para escrutar la genoteca de ADNc de NSM 4.7.2.4. usando técnicas convencionales de biología molecular (Sambrook, y col., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2001); Ausubel, y col., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Nueva York (2001).) El análisis de las secuencias de los ADNc obtenidos a partir de la genoteca de ADNc de NSM 4.7.2.4 confirmó que la cadena pesada de NSM 4.7.2.4 era de la subclase gamma-1 de ratón y la cadena ligera de NSM 4.7.2.4 era kappa. Las regiones V de las cadenas ligera y pesada de NSM 4.7.2.4 (VH y VL, respectivamente) se reorganizaron con las regiones humanas de VH y de VL con el “mejor ajuste” o con la similitud de secuencia más elevada, en las regiones del armazón con las de ratón. Para la cadena ligera, se empleó el anticuerpo humano HSIKAW (procedente de EMBL) con una similitud de secuencia del 79% (LA Spatz y col., 1990 *J. Immunol.* 144: 2821-8). La secuencia HSIKAW VL es:

60 MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYS  
SNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS  
LQAEDVAVYYCQQYYSTPPMFGQGTKVEIKRT

65 D inicio del armazón 1

Q cambia a G

## ES 2 357 553 T3

Para la cadena pesada, se utilizó el anticuerpo humano A32483 (procedente de GenBank) con una similitud de secuencia del 74% (Larrick, y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, volumen 160, págs. 1250-1256 (1989)). La secuencia de VH de A32483 es:

5  
LLAVAPGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMHWVRQ  
APGQGLEWMGIINPSGNSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSE  
10  
DTAVYYCAREKLATTIFGVLI ITGMDYWGQGLVTVSSGSASA

Q inicio del armazón 1

15  
Para el proceso de humanización, se escogió el clon de la cadena ligera anti-CD4, 77.53.1.2 (tamaño del inserto 1 kb) y el clon de la cadena pesada anti-CD4, 58.59.1 (tamaño del inserto 1,7 kb), procedentes de la genoteca de ADNc y los insertos se aislaron a partir del vector pSport como fragmentos Sall/NotI y se clonaron dentro del vector M13mp18 para producir un ADN monocatenario para la secuenciación y como molde para la mutagénesis. La humanización de NSM 4.7.2.4 se realizó mediante mutagénesis dirigida al sitio del ADNc de ratón usando un equipo de reactivos de  
20  
Amersham International (RPN 1523) según el protocolo sugerido por el fabricante.

La mutagénesis de las regiones del armazón del gen VL se realizó usando cinco oligonucleótidos con una longitud en el intervalo de 29 hasta 76 bases. Los oligos utilizados eran:

25  
**Cebador nº 1998 76 bases**  
5'- TGA CAT TGT GAT GAC CCA ATC TCC AGA TTC TTT GGC TGT  
30  
GTC TCT AGG TGA GAG GGC CAC CAT CAA CTG CAA GGC  
C

35  
**Cebador nº 1999 29 bases**  
5'- TGA ACT GGT ATC AAC AGA AAC CAG GAC AG

40  
**Cebador nº 2000 28 bases**  
5'- AGA GTC TGG GGT CCC AGA CAG GTT TAG T

45  
**Cebador nº 2001 42 bases**  
5'- GTC TTC AGG ACC CTC CGA CGT TCG GTG GAG GTA CCA AGC  
50  
TGG

55  
**Cebador nº 2008 52 bases**  
5'- CAC CCT CAC CAT CAG TTC TCT GCA GGC GGA GGA TGT TGC  
AGT CTA TTA GTG T

60  
Los oligos se fosforilaron y se realizó una mutagénesis en tres etapas usando no más de dos oligos en cada etapa, para introducir cambios según el siguiente procedimiento:

- (1) Reasociación de los oligos mutantes fosforilados con el molde de ADNss
- 65  
(2) Polimerización
- (3) Filtración para eliminar el ADN monocatenario

## ES 2 357 553 T3

(4) Hacer una mella en la hebra no mutante con NciI

(5) Digestión de la hebra no mutante con ExoIII

5 (6) Repolimerización del ADN con hendidura

(7) Transformación de JM101 competentes

(8) Secuenciación de los clones

10

Las mutaciones se confirmaron con la secuenciación del ADN monocatenario usando los cebadores de M13, -20 y -40 y también los cebadores mutágenos número 1999 y 2000.

15 Un sitio Sall en el extremo 5' de la región variable se cambió a HindIII enlazando los oligos número 2334 y 2335 para permitir la clonación de la región variable como un fragmento HindIII/KpnI dentro de la región constante de la cadena ligera de CAMPATH-1 H.

20 **Cebador nº 2334 24 bases**

5'- AGC TTT ACA GTT ACT GAG CAC ACA

25 **Cebador nº 2335 24 bases**

5'- TCG ATG TGT GCT CAG TAA CTG TAA

30 La mutagénesis de las regiones del armazón del gen VH se realizó usando cinco oligonucleótidos con una longitud en el intervalo de 24 a 75 bases. Los oligos utilizados eran:

**Cebador nº 2003 75 bases**

35 5' - GGT TCA GCT GGT GCA GTC TGG AGC TGA AGT GAA GAA  
GCC TGG GGC TTC AGT GAA GGT GTC CTG TAA GGC TTC  
40 TGG

**Cebador nº 2004 52 bases**

45 5'- AGC TGG GTG AGG CAG GCA CCT GGA CAG GGC CTT GAG  
TGG ATG GGA GAG ATT T

50 **Cebador nº 2005 60 bases**

55 5'- CAA GGG CAG GGT CAC AAT GAC TAG AGA CAC ATC CAC CAG  
CAC AGT CTA CAT GGA ACT CAG

**Cebador nº 2006 44 bases**

60 5'- CAG CCT GAG GTC TGA GGA CAC TGC GGT CTA TTA CTG TGC  
AAG A

65 **Cebador nº 2007 24 bases**

5'- GCC AAG GGA CAC TAG TCA CTG TGT

## ES 2 357 553 T3

La mutagénesis fue realizada tal y como se ha descrito anteriormente para la cadena ligera, empleando de nuevo no más de dos oligos a la vez para introducir los cambios. Las mutaciones se confirmaron mediante la secuenciación del ADN monocatenario usando los cebadores de M13 -20 y -40, así como los cebadores mutágenos n° 2002 y n° 2004.

5 El cebador n° 2002 se utilizó para corregir un error del marco de lectura en el clon de partida 58.59.1.

### **Cebador n° 2002 39 bases**

10 5'- ACT CTA ACC ATG GAA TGG ATC TGG ATC TTT CTC CTC ATC

El cebador n° 2380 se utilizó para corregir la mutación extra añadida por el n° 2004 que se había dejado pasar en la primera secuenciación.

15

### **Cebador n° 2380 39 bases**

5'- TCA CTG CCT ATG TTA TAA GCT GGG TGA GGC AGG CAC CTG

20

Como con la cadena ligera, el sitio 5' SalI de la cadena pesada se había cambiado a HindIII empleando el enlazador de los oligos n° 2334 y n° 2335 para permitir la clonación de la región variable de la cadena pesada como un fragmento HindIII/SpeI (sitio introducido por el cebador n° 2007) en la región constante de la cadena pesada de CAMPATH-1H.

25

#### *Construcción de la cadena pesada*

Se utilizaron las siguientes muestras de ADN

30

##### *1. Plásmido 1990*

El gen de la región constante humana de la cadena pesada gamma-1 se clonó en pUC18 (obtenido a partir de Martin Sims, Wellcome Foundation Ltd).

35

##### *2. Plásmido 2387*

40 La cadena pesada reorganizada de NSM 4.7.2.4 que contiene las regiones del armazón humanas y la región constante gamma 1 de ratón.

Un sitio SalI en la cadena pesada reorganizada de CD4 se alteró para formar un sitio HindIII. El gen de la región variable se escindió mediante digestión con HindIII/SpeI y se ligó con el gen de la región constante en el plásmido 1990 para dar una cadena pesada humanizada completa (plásmido 2486). El gen de la cadena pesada se cortó fuera de este plásmido con HindIII/EcoRI y se ligó con el vector de expresión pEE6.

45

#### *Construcción de la cadena ligera*

50 Se emplearon las siguientes muestras de ADN.

##### *1. Plásmido 2028*

55 El gen de la cadena ligera de CAMPATH-1H se clonó en M13mp18 en el sitio de restricción de SalI/BamHI.

##### *2. Plásmido 2197*

60 La cadena ligera reformada de NSM 4.7.2.4 contiene las regiones del armazón humanas y la región constante kappa de ratón. Un sitio de KpnI ya se había introducido entre las porciones variable y constante de este gen.

Un sitio de restricción KpnI se introdujo en el gen de la cadena ligera de CAMPATH 1H correspondiente al sitio en el plásmido 2197 y se introdujo un sitio EcoRI en el extremo 3' de la región constante. El gen de la región constante se escindió de este plásmido (2502) mediante digestión con HindIII/KpnI.

65

## ES 2 357 553 T3

Mientras tanto, un sitio Sall en el plásmido 2197 se cambió por un sitio HindIII (esta etapa se tuvo que repetir porque la primera vez se había introducido inadvertidamente una mutación por desplazamiento del marco de lectura). El plásmido nuevo (2736) se digirió con HindIII/KpnI. El fragmento de la región variable de CD4 se clonó en un plásmido que contenía el gen de la región constante kappa, procedente del plásmido 2502, para proporcionar una cadena ligera humanizada completa (plásmido 2548). El gen de la cadena ligera se eliminó por corte de este plásmido con HindIII/EcoRI y se ligó con el vector de expresión pEE12 para proporcionar el plásmido 2798.

### *Ligación de las cadenas pesada y ligera y expresión en células NSO*

El gen de la cadena pesada se escindió del vector pEE6 mediante digestión con Sall/BglII y se clonó en el vector pEE12 de la cadena ligera que se había digerido con BamHI/Sall.

La estructura artificial del vector final se comprobó mediante digestiones de restricción con HindIII, EcoRI, Sall, BamHI, BglII y SpeI para estudiar la presencia de los fragmentos esperados, incluyendo la cadena pesada de 700 pb, la cadena pesada de 1400 pb, el fragmento de 2300 pb de pEE6 y el fragmento de 7000 pb de pEE12.

El vector pEE12 se linealizó mediante digestión con Sall y se transfirió a las células NSO mediante electroporación, siguiendo un protocolo convencional (Celltech 1991) salvo que el medio de selección se había modificado levemente, basándose en IMDM en vez de DMEM. Los transfectantes se seleccionaron en medio que carecía de glutamina, suplementado con FCS dializado, ribonucleósidos, ácido glutámico y asparagina, tal y como estaba recomendado.

Las mezclas de la transfección se cultivaron en tres placas de 96 pocillos, y de 36 pocillos en los que había crecimiento que se sometieron a ensayo, 5 eran fuertemente positivos para la producción de las cadenas pesada y ligera humanas (otros 18 eran positivos para una u otra, o débilmente positivos para ambas).

Un clon, designado SDG/B7B.A.7 se seleccionó y se almacenó congelado, pero no se ha realizado una caracterización adicional en este anticuerpo de tipo silvestre.

### *Construcción del anticuerpo IgG1 mutante diseñado para suprimir funciones efectoras*

Debido a una inquietud sobre los efectos secundarios de otros anticuerpos de CD4, notificados en diferentes ensayos clínicos, se consideró deseable evitar la posibilidad de atraer a los receptores de Fc. La IgG4 humana se cree que tiene una capacidad mínima para unirse a Fc o para activar el complemento. Sin embargo, los experimentos han mostrado que atrae a los receptores de Fc en algunos individuos (Greenwood y col., *Eur. J. Immunol.*, volumen. 23, págs. 1098-1104, 1993), y estudios clínicos con una variante humana de IgG4 para CAMPATH-1H han mostrado una capacidad para destruir células *in vivo* (Isaacs y col., *Clin. Exp. Immunol.*, volumen. 106, págs. 427-433 (1996)). Para eliminar la posibilidad de unión a los receptores de Fc, se prepararon estructuras artificiales con mutaciones en la región constante de la cadena pesada de IgG1.

TRX 1 tiene las mutaciones Leu<sup>236</sup> a Ala y Gly<sup>238</sup> a Ala, tal y como se muestra en las Figuras 1D y 1E y en las Figuras 3D y 3E. Estos residuos concretos fueron elegidos porque se había previsto que rompían al máximo la unión a los tres tipos de receptores humanos de Fc en IgG. Cualquier mutación es suficiente para reducir la unión a FcγRI (Woof y col., *Mol. Immunol.*, volumen 332, págs. 563-564, 1986; Duncan y col., *Nature*, volumen 332, págs. 563-564, 1988; Lund y col., *J. Immunol.*, volumen 147, págs. 2657-2662, 1991) o FcγRII (Lund y col., 1991; Sarmay y col., *Mol. Immunol.*, volumen 29, págs. 633-639, 1992) mientras que Gly<sup>238</sup> a Ala tiene el mayor efecto sobre la unión a FcγRIII (Sarmay y col., 1992).

Se emplearon las siguientes muestras de ADN.

#### *1. Plásmido 2555 y plásmido 2555 Mut.*

Región V<sub>H</sub> humanizada de NSM 4.7.2.4 clonada en el vector de expresión pEE6 en un sitio de restricción de HindIII/SpeI. El plásmido 2555 se mutó a continuación mediante mutagénesis dirigida al sitio, de modo que el residuo del aminoácido Asn<sup>101</sup> se cambió por Asp<sup>101</sup>, tal y como se muestra en las Figuras 1D y 1E y en las Figuras 3D y 3E. El plásmido resultante es el plásmido 2555 Mut.

#### *2. Plásmido 2798*

Región V<sub>H</sub> humanizada de NSM 4.7.2.4 unida a las regiones constantes kappa humanas para proporcionar un fragmento de aproximadamente 700 pb clonado en el vector de expresión pEE12 en HindIII/EcoRI.

#### *3. Plásmido MF4260*

Cadena pesada humana de IgG1 asociada con la región V<sub>H</sub> humanizada de CD18, que tiene las mutaciones Leu<sup>236</sup> a Ala y Gly<sup>238</sup> a Ala, así como un sitio de restricción de SpeI introducido en la región del almacén 4, clonada en pUC18.

## ES 2 357 553 T3

El fin del sitio de restricción de SpeI es permitir la separación y la recombinación de diferentes regiones variables.

5 El gen de la región V<sub>H</sub> de CD18 se escindió del plásmido FM 4260 mediante digestión con SpeI y HindIII y el vector restante, que ahora tenía solamente la región constante relevante de la cadena pesada, se purificó usando “GeneClean”. Se ligó con el ADN de la región V<sub>H</sub> humanizada de NSM 4.7.2.4 que se había aislado a partir del plásmido 2555 Mut de la misma forma. El producto se utilizó para transformar células “Sure” y en las colonias se comprobó la presencia del inserto esperado completo de la cadena pesada de 1400 pb.

10 El inserto completo de la región V<sub>H</sub> y de la región contante se escindió del vector pUC mediante digestión con HindIII y EcoRI. El fragmento de 1400 pb se purificó usando Qiaexil (Qiagen) y a continuación se ligó a su vez en el vector pEE6, que se había cortado previamente con las mismas enzimas.

15 La siguiente etapa era escindir los genes de la cadena pesada de CD4 del vector pEE6 y clonarlos en pEE12, que ya contenía el gen humanizado de la cadena ligera de CD4 (plásmido 2798). El vector pEE6 se digirió con Sall y BglII y el vector pEE12 se digirió con Sall y BamHI para crear los sitios apropiados para la religación.

20 En la estructura artificial final del vector final se comprobó mediante digestión con las enzimas de restricción HindIII, EcoRI, Sall y SpeI, la presencia del fragmento esperado, es decir, la cadena ligera de 700 pb, la cadena pesada de 1400 pb, el fragmento de 2300 pb de pEE6 y el fragmento de 7000 pb de pEE12.

25 El vector pEE12 se linealizó mediante digestión con Sall y se transfectó en células NSO mediante electroporación, como más arriba. Las mezclas de la transfección se cultivaron en seis placas de 96 pocillos, y de 90 pocillos en los que había crecimiento y que se sometieron a ensayo, todos eran positivos para la producción de cadenas pesada y ligera humanas. En esta etapa, una muestra del ADN del vector pEE12 se digirió con Sall, se precipitó con etanol y se transfirió al Centro de Anticuerpos Terapéuticos (TAC, del inglés “Therapeutic Antibody Centre”).

### *Células diana para la transfección final*

30 Las células NSO se obtuvieron directamente a partir del ECACC (clon CB1782, número de entrada 85110503). Un banco de células primario (BCP) se preparó en el Centro de Anticuerpos Terapéuticos, hospital de Churchill, Oxford, Inglaterra.

### *Transfección y selección del transfectante final*

40 El vector pEE12 se transfectó en células NSO procedentes del BCP mediante electroporación, tal y como se ha descrito anteriormente. Se transfectó un total de  $2 \times 10^7$  células con 80 µg del ADN linealizado del plásmido, con un volumen final de 2,0 ml. La mezcla de transfección se extendió en doce placas de 96 pocillos y se alimentaron con medio selectivo según el protocolo convencional (“The Cell Tech Glutamine Synthetase Gene Expression System”, versión 2 - Expresión de células de mieloma, revisión 6.) Seis placas recibieron medio selectivo que contenía metionina sulfoximina 10 mM (MSX).

### *Purificación del anticuerpo*

45 El material sobrenadante del cultivo se purificó usando un sistema de cromatografía “Biopilot” (Pharmacia) en tres etapas, del modo siguiente:

- 50 (1) Cromatografía de afinidad en una columna Fast Flow de proteína A-Sefarosa
- (2) Cromatografía de intercambio iónico sobre Fast Flow de S-Sefarosa
- 55 (3) Cromatografía de exclusión por tamaño en Superdex 20.

El producto purificado se filtró y se reunió en un biocontenedor único.

60 A lo largo del procedimiento de purificación, se tomaron precauciones para asegurar que el sistema permanecía aséptico. Todos los tampones y los reactivos se hicieron pasar a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y el producto purificado también se hizo pasar a través de un filtro de 0,2 micras antes de ser reunido. Después de procesar un lote de anticuerpos, el sistema cromatográfico completo y las columnas se esterilizaron con NaOH 0,5 M, se lavaron con PBS estéril y se almacenaron en etanol al 20%. Antes de utilizarlo de nuevo, el etanol se eliminó por lavado con PBS estéril y se realizó una operación completa de la prueba. Las muestras de los tampones y del material eluido de 65 la columna se comprobaron para determinar si había un nivel de la endotoxina.

## ES 2 357 553 T3

### Ejemplo 2

*Construcción del anticuerpo TRXI partiendo de la secuencia de nucleótidos*

#### 5 *Clonación de las regiones constantes humanas*

*Región constante de la cadena pesada*

10 La región constante de la cadena pesada humana gamma 1 (IgG1) se amplificó a partir del ADNc de leucocitos humanos (ADNc de QUICK-Clone® número de cat. 7182-1, Clontech), usando el conjunto de cebadores siguiente y se clonó en pCR-Script (Stratagene). El plásmido que contenía la región constante de la cadena pesada humana gamma 1 en pCR-Script, se denominó pHcγ-1.

#### 15 **cebador hcy-1**

*Spe I*

cebador 5': 5'-ACT AGT CAC AGT CTC CTC AGC

20

#### **cebador hcy-2**

*EcoR I*

25 cebador 3': 5'- GAA TTC ATT TAC CCG GAG ACA G

30

Las mutaciones que no se unían a Fc (Leu<sup>236</sup>Ala, Gly<sup>238</sup>Ala) se realizaron en la región constante de la cadena pesada mediante mutagénesis dirigida al sitio, empleando el siguiente cebador y el equipo de reactivos para mutagénesis dirigida al sitio Transformer® de Clontech (n° de cat. K1600-1). El plásmido que contenía la región constante mutante que no se unía a Fc de la cadena pesada humana de gamma 1 en pCR-Script se denominó pHcγ-1 Fcmut.

35

#### **cebador hcy-3**

Fc mut oligo: 5'- CCG TGC CCA GCA CCT GAA CTC

GCG GGG GCA CCG TCA GTC TTC

CTC CCC C

40

*Región constante de la cadena ligera*

45 La región constante de la cadena ligera humana kappa se amplificó a partir de ADNc de leucocitos humanos (ADNc de QUICK-Clone® n° de cat. 7182-1, Clontech), empleando el grupo de cebadores siguientes y se clonó en pCR-Script (Stratagene). El plásmido que contenía la región constante de la cadena ligera humana kappa en pCR-Script se denominó pLcκ-1

#### 50 **cebador lck-1**

*Kpn I*

cebador 5': 5'- GGT ACC AAG GTG GAA ATC AAA CGA AC

55

#### **cebador lck-2**

*Hind III*

cebador 3': 5'- AAG CTT CTA ACA CTC TCC CCT GTT G

60

*Síntesis, construcción y clonación de las regiones variables de TRXI*

65 Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera se construyeron a partir de un grupo de oligonucleótidos sintéticos complementarios y parcialmente solapantes que abarcaban las regiones variables completas. El grupo de oligonucleótidos para cada región variable, se muestra más abajo.



## ES 2 357 553 T3

*Oligonucleótidos sintéticos de la región variable de la cadena pesada*

*Cebadores de la hebra codificadora de la región variable de la cadena pesada*

5     **cebador hv-1 (1-72) + 6 nucleótidos enlazadores**  
5'- aagctt ATG GAA TGG ATC TGG ATC TTT CTC CTC ATC CTG TCA GGA  
ACT CGA GGT GTC CAG TCC CAG GTT CAG CTG GTG

10    **cebador hv-2 (120-193)**  
5'- C TGT AAG GCT TCT GGA TAC ACA TTC ACT GCC TAT GTT ATA AGC  
TGG GTG AGG CAG GCA CCT GGA CAG GGC CTT G

15    **cebador hv-3 (223-292)**  
5'- GGT AGT AGT TAT TAT AAT GAG AAG TTC AAG GGC AGG GTC ACA  
20    ATG ACT AGA GAC ACA TCC ACC AGC ACA G

25    **cebador hv-4 (322-399)**  
5'- GAG GAC ACT GCG GTC TAT TAC TGT GCA AGA TCC GGG GAC GGC  
AGT CGG TTT GTT TAC TGG GGC CAA GGG ACA CTA GT

*Cebadores de la hebra no codificadora de la región variable de la cadena pesada*

30    **cebador hv-5 (140-51)**  
5'- GTG TAT CCA GAA GCC TTA CAG GAC ACC TTC ACT GAA GCC CCA  
GGC TTC TTC ACT TCA GCT CCA GAC TGC ACC AGC TGA ACC TGG  
35    GAC TGG

40    **cebador hv-6 (246-170)**  
5'- CTT CTC ATT ATA ATA ACT ACT ACC GCT TCC AGG ATA AAT CTC  
TCC CAT CCA CTC AAG GCC CTG TCC AGG TGC CTG CC

45    **cebador hv-7 (342-272)**  
5'- GTA ATA GAC CGC AGT GTC CTC AGA CCT CAG GCT GCT GAG TTC  
CAT GTA GAC TGT GCT GGT GGA TGT GTC TC

50    *Oligonucleótidos sintéticos de la región variable de la cadena ligera*

*Cebadores de la hebra codificadora de la región variable de la cadena ligera*

55    **cebador lv-1 (1-63) + 6 nucleótidos enlazadores**  
5'- gaattc ATG GAG ACA GAC ACA ATC CTG CTA TGG GTG CTG CTG CTC  
TGG GTT CCA GGC TCC ACT GGT GAC

60    **cebador lv-2 (93-158)**  
5'- GGC TGT GTC TCT AGG TGA GAG GGC CAC CAT CAA CTG CAA GGC  
CAG CCA AAG TGT TGA TTA TGA TGG

65

## ES 2 357 553 T3

### **cebador Iv-3 (184-248)**

5'- CAG AAA CCA GGA CAG CCA CCC AAA CTC CTC ATC TAT GTT GCA  
TCC AAT CTA GAG TCT GGG GTC CC

5

### **cebador Iv-4 (275-340)**

5'- GGA CAG ACT TCA CCC TCA CCA TCA GTT CTC TGC AGG CGG AGG  
ATG TTG CAG TCT ATT ACT GTC AGC

10

*Cebadores de la hebra no codificadora de la región variable de la cadena ligera*

15

### **cebador Iv-5 (109-43)**

5'- CAC CTA GAG ACA CAG CCA AAG AAT CTG GAG ATT GGG TCA TCA  
CAA TGT CAC CAG TGG AGC CTG GAA C

20

### **cebador Iv-6 (203-138)**

5'- GGT GGC TGT CCT GGT TTC TGT TGA TAC CAG TTC ATA TAA CTA  
TCA CCA TCA TAA TCA ACA CTT TGG

25

### **cebador Iv-7 (294-228)**

5'- GGT GAG GGT GAA GTC TGT CCC AGA CCC ACT GCC ACT AAA CCT  
GTC TGG GAC CCC AGA CTC TAG ATT G

30

### **Cebador Iv-8 (378-319)**

5'- GGT ACC TCC ACC GAA CGT CGG AGG GTC CTG AAG ACT TTG CTG  
ACA GTA ATA GAC TGC AAC

35

40 Después de la purificación mediante HPLC y de la eliminación de los disolventes orgánicos, los oligonucleótidos se resuspendieron en TE pH 8,0 y se fosforilaron. A continuación se combinó una parte alícuota de cada oligonucleótido en el grupo de la región variable respectiva, en cantidades equimolares. Las mezclas de oligonucleótidos se calentaron a 68°C durante 10 minutos y se dejaron enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. Los oligonucleótidos reasociados se extendieron a continuación para producir fragmentos de ADN de la región variable bicatenaria. Para la extensión, se añadieron dNTPs hasta tener una concentración final de 0,25 mM, seguido de un volumen apropiado de 5X el tampón de la polimerasa de ADN de T4 [acetato de Tris 165 mM, pH 7,9, acetato de sodio 330 mM, acetato de magnesio 50 mM, 500 (g/ml de BSA, DTT 2,5 mM) y 4 unidades de polimerasa de ADN de T4. La mezcla se incubó a 37°C durante 1 hora, seguido de una inactivación térmica de la polimerasa de ADN de T4 a 65°C durante 5 minutos.

45

50 El ADN bicatenario se precipitó en etanol y se resuspendió en el mismo volumen de TE a pH 8,0. Un volumen apropiado de 5X el tampón de la ligasa de ADN de T4 [Tris-HCl 250 mM, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 50 mM, ATP 5 mM, DTT 5 mM, 25% en p/v de polietilenglicol-8000], se añadió a continuación al ADN bicatenario, seguido de 2 unidades de ligasa de ADN de T4 y la mezcla se incubó durante 1 hora a 37°C para ligar los fragmentos extendidos. A continuación se termoinactivó la ligasa de ADN de T4 a 65°C durante 10 minutos. Los fragmentos de ADN de la región variable se extrajeron entonces con fenol, se precipitaron en etanol y se resuspendieron en TE, pH 8,0 y se clonaron en pCR-Script (Stratagene). El plásmido resultante que contenía la región variable de la cadena pesada se designó pHV-1 y el plásmido que contenía la región variable de la cadena ligera se designó pLV-1.

55

60 Los vectores de expresión finales de la cadena ligera y pesada se construyeron pcADN 3.1 (Invitrogen). Para el vector de expresión de la cadena pesada, la región constante mutada de Fc se libera a partir del plásmido pHV-1 mediante digestión con SpeI y EcoRI y se aisló mediante electroforesis en gel de agarosa. La región variable de la cadena pesada se libera del plásmido pHV-1 mediante digestión con HindIII y SpeI y se aisló mediante electroforesis en gel de agarosa. Los dos fragmentos en cantidades equimolares se ligaron en los sitios de HindIII/EcoRI de pcADN3.1(+) (Invitrogen) empleando técnicas convencionales de biología molecular. El vector de expresión resultante de la cadena pesada de TRX1 se denominó pTRX1/HC.

65

De forma similar, para el vector de expresión de la cadena ligera, la región constante de la cadena ligera se liberó del plásmido pLV-1 mediante digestión con KpnI y HindIII seguido de una purificación en gel de agarosa. La región variable de la cadena ligera se liberó de pLV-1 mediante digestión con EcoRI y KpnI seguido de una purificación

## ES 2 357 553 T3

en gel de agarosa. Los dos fragmentos de la cadena ligera en cantidades equimolares se ligaron en los sitios de EcoRI/HindIII de pcADN3.1(-) (Invitrogen) empleando técnicas convencionales de biología molecular, dando como resultado el vector de expresión de la cadena ligera de TRX1, pTRX1/LC.

- 5 Para la producción del anticuerpo TRX1, los plásmidos de expresión de la cadena ligera de TRX1 y de la cadena pesada de TRX1 se cotransfectaron en células CHO empleando técnicas convencionales de biología molecular.

### Ejemplo 3

10

Un anticuerpo humanizado mostrado en las Figuras 2A, 2C, 2D y 2F se produce por un procedimiento similar al del Ejemplo 1. El anticuerpo humanizado es un anticuerpo no glicosilado.

### 15 Ejemplo 4

Un anticuerpo humanizado, tal y como se muestra en las Figuras 4A, 4C, 4D y 4F se produce mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 1. El anticuerpo humanizado es un anticuerpo no glicosilado.

20

### Ejemplo 5

Una reacción mixta de linfocitos (MLR) se empleó para generar linfocitos humanos cebados para reconocer antígenos ajenos humanos de histocompatibilidad. Para generar esta reacción, se aislaron linfocitos humanos de la sangre periférica procedente de sangre completa heparinizada de dos individuos diferentes (donante A y donante B) empleando la centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll o un método similar. Los linfocitos del donante B se ajustaron a  $10^7$ /ml en medio RPMI 1640 sin suero pero que contenía  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  de mitomicina C. Las células se incubaron a  $37^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y a continuación se retiraron del medio por lavado con mitomicina C en tres centrifugaciones en RPMI 1640 con 10% de plasma del donante A. Las células del donante A, que no se habían tratado con mitomicina C, se ajustaron a  $4 \times 10^6$ /ml en RPMI 1640 con 10% de plasma del donante A. Después del lavado, los linfocitos tratados con mitomicina C procedentes del donante B, se ajustaron a  $4 \times 10^6$ /ml en RPMI con 10% del plasma del donante A. Se combinaron volúmenes iguales de las células del donante A y del donante B y se colocaron dentro de matraces para el cultivo de tejido, de tamaño adecuado para el compuesto que se iba a someter a ensayo ("compuesto del ensayo"). Los matraces con y sin el compuesto del ensayo se incubaron a continuación a  $37^\circ\text{C}$  en 5% de  $\text{CO}_2$  al aire, durante 7-10 días. Ésta es la reacción mixta de linfocitos primaria.

Se puede observar que las células en la MLR primaria se activaron y comenzaron a dividirse entre los días 3-7 y después de un período de proliferación activa, las células volverán a un estado más inactivo. La duración del mismo puede variar, sin embargo, las células volverán generalmente a estar inactivas entre los días 7-10. Una vez que las células parecen estar inactivas, las células procedentes de los matraces de la MLR primaria, con y sin el compuesto del ensayo, se pueden recuperar por centrifugación y resuspender en RPMI 1640 con 10% de plasma del donante A, con  $4 \times 10^6$ /ml. Los PBL de nuevo aporte se pueden preparar mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll, procedentes de sangre completa heparinizada del donante B y se inactivan de nuevo con mitomicina C, las células del donante B inactivadas se ajustaron a  $4 \times 10^6$ /ml en RPMI 1640 con 10% de plasma del donante A. Para la segunda MLR, se mezclaron volúmenes iguales de células de la MLR primaria (células procedentes de la MLR primaria que se había realizado en ausencia del compuesto del ensayo) con células del donante B inactivadas con mitomicina C.

Si las células de la MLR primaria (células obtenidas a partir de una MLR que se había realizado en ausencia del compuesto del ensayo) se marcan con CFSE, un colorante fluorescente verde que se importa dentro de las células vivas, en donde actúa sobre una enzima y reacciona a continuación con proteínas celulares, el número de divisiones celulares experimentadas en el tiempo por las células marcadas, se refleja en la reducción de la coloración verde asociada con cada célula. Si las células de la MLR marcadas con CFSE se estimulan en una MLR secundaria a la que se han añadido células obtenidas a partir de la MLR primaria tratada con el compuesto del ensayo, en una relación de 2:1 a 10:1 de MLR frente a las células de la MLR obtenidas a partir del compuesto del ensayo, una inhibición de la proliferación de las células de la MLR marcadas con CFSE se observará en la MLR secundaria en el plazo de 3-4 días desde la estimulación, en comparación con la proliferación de las células de la MLR marcadas con CFSE, estimuladas en la MLR secundaria en ausencia de las células obtenidas a partir del compuesto de ensayo.

Las células producidas en la MLR primaria y en la MLR secundaria (así como las células proporcionadas en las MLRs testigo) se analizaron para estudiar la presencia de células  $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+$ , tal y como se ha descrito anteriormente.

Cuando se sometió a ensayo TRX1 tal y como se ha descrito anteriormente, comparado con el testigo, las células  $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+$  se redujeron en más del 60% en la MLR primaria y en más del 20% en la MLR secundaria, y en la MLR secundaria, comparada con el testigo, la producción de IL-2, IL-4 e IL-12 se eliminó esencialmente y la producción de IL-5, IL-13, IFN gamma y TNF alfa se redujo en más del 50%.

## ES 2 357 553 T3

### Ejemplo 6

La inducción de la tolerancia inmunológica específica hacia el antígeno en primates no humanos mediante el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD4 que no redunde el número de células, TRX1, se mostró en el siguiente estudio. Los mandriles (*Papio anubus*) se dividieron aleatoriamente en siete grupos de tres animales. Los siete grupos comprendían cuatro grupos experimentales designados grupos 4, 6, 7 y 8 y tres grupos testigo designados grupos 1, 5 y 9. El estudio comprendía 2 fases, una fase de inmunización/inducción de la tolerancia, seguida de una fase de estimulación.

Para la fase de inmunización/inducción de la tolerancia del estudio, los grupos 4, 6, 7 y 8 fueron inmunizados con 3 dosis del antígeno 1 (10 mg/kg en solución salina), una dosis cada uno de los días siguientes, el día 0, el día 4 y el día 8. El antígeno 1 es IgG de caballo agregada de forma polivalente (Antivenina) suministrado por vía intravenosa (i. v.) en la primera dosis y por vía subcutánea (SC) en todas las dosis siguientes. Durante esta fase del protocolo: los grupos 4, 6, 7 y 8 también recibieron 4 dosis i. v. del anticuerpo monoclonal no reducido anti-CD4, TRX1, del modo siguiente: el grupo 4 recibió 4 dosis de 20 mg/kg el día -1, el día 4, el día 8 y el día 12; el grupo 6 recibió 1 mg/kg de TRX 1 el día 1, el día 3, el día 8 y el día 12; el grupo 7 recibió 10 mg/kg el día -1, el día 3, el día 8 y el día 12. El grupo 8 recibió 40 mg/kg el día -1, el día 3, el día 8, y el día 12.

Los grupos testigo 1 y 5 fueron tratados del modo siguiente durante la fase de inmunización/inducción de la tolerancia del protocolo: el grupo 1 recibió 3 dosis de antígeno 1, con 10 mg/kg, una dosis cada uno de los días siguientes, día 0, día 4 y el día 8. El grupo 5 recibió 4 dosis i. v. del anticuerpo TRX1, con 20 mg/kg, una dosis cada uno de los días siguientes, día -1, día 4, día 8 y día 12. El grupo 9 recibió cuatro dosis i.v. del anticuerpo TRX 1, con 40 mg/kg, una dosis cada uno de los días siguientes, día -1, día 4, día 8 y día 12.

La sangre fue recogida antes de cada inyección del antígeno 1 y/o de TRX1 y después una vez a la semana, para determinar el nivel sérico de TRX1 mediante ELISA, los efectos farmacodinámicos del tratamiento con TRX1 sobre el nivel de subgrupos de linfocitos circulantes, así como el porcentaje de ocupación del receptor CD4 mediante citometría de flujo, y la respuesta de los anticuerpos de mandril frente al antígeno 1 mediante ELISA.

La respuesta inmune frente a la antivenina durante los primeros 68 días del estudio para los grupos 1, 4, 6, 7 y 8, tal y como se midió en el título de anticuerpos, se muestra en la Figura 5.

La fase de estimulación del estudio se inició una vez que los niveles séricos de TRX 1 alcanzaron niveles indetectables. Para la fase de estimulación, se estimularon todos los animales en todos los grupos (día 68) con el antígeno 1 (10 mg/kg, SC) y el antígeno 2 (1,7 ml/kg). El antígeno 2 es una solución salina al 10% de glóbulos rojos de oveja, suministrados por vía intravenosa en una dosis. Las estimulaciones con el antígeno 1 se repitieron el día 95 y el día 135 en los grupos testigo 5 y 9 y en los grupos del ensayo 4 y 8. La sangre se recogió antes de cada estimulación para determinar los niveles séricos del antígeno 1, TRX1, y la respuesta de los anticuerpos de mandril frente al antígeno 1 y al antígeno 2.

La Figura 6 muestra la respuesta inmune a la antivenina, según se midió en el título de anticuerpos, para todos los grupos después de la primera estimulación (días 68-95). La Figura 7 muestra la respuesta inmune a la antivenina, según se midió en el título de anticuerpos, para los grupos 1, 4, 5, 8 y 9, después de la estimulación 1, de la estimulación 2 y de la estimulación 3.

Los resultados de la respuesta inmune de los grupos 1, 4 y 5 frente a los glóbulos rojos de las ovejas se muestran en la Figura 8.

## ES 2 357 553 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo anti-CD4 humanizado que no disminuye el número de células que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, teniendo la cadena ligera las tres CDRs de la cadena ligera KASQSVDYDGDSYMN, VASNLES y QQSLQDPPT, y teniendo la cadena pesada las tres CDRs de la cadena pesada AYVIS, EIYPGSGSSYYNEKFKG y SGDGSRFVY, teniendo el anticuerpo una porción Fc no glicosilada.
- 10 2. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una región constante de la cadena pesada gamma 1 humana.
3. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es una IgG1 humana.
- 15 4. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente las regiones de armazón de las cadenas pesada y ligera de las Figuras 2 ó 4.
- 20 5. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente la región constante de la cadena pesada de las Figuras 2 ó 4.
- 25 6. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado idéntico al anticuerpo humanizado mostrado en la Figura 2.
7. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo humanizado idéntico al anticuerpo humanizado mostrado en la Figura 4.
- 30 8. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho anticuerpo incluye CDRs que están exentas de un sitio de glicosilación.
- 35 9. Uso de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la preparación de un medicamento para la inducción de la tolerancia hacia al menos un antígeno en un primate, en donde dicho anticuerpo reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una reacción mixta de linfocitos primaria *in vitro* y genera en dicha reacción mixta de linfocitos primaria, una población celular que reduce al menos uno de (x) la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas *in vitro* en al menos una reacción mixta de linfocitos primaria y secundaria, e (y) la cantidad de al menos una de IL-2, IL-4 e IL-12 en una reacción mixta de linfocitos secundaria.
- 40 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en una reacción mixta de linfocitos primaria en al menos el 40%.
- 45 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> en una reacción mixta de linfocitos primaria en al menos el 60%.
- 50 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha población celular producida en la reacción mixta de linfocitos primaria reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en una reacción mixta de linfocitos secundaria.
- 55 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en la reacción mixta de linfocitos secundaria se reducen en al menos el 20%.
- 60 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde las células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en la reacción mixta de linfocitos secundaria se reducen en al menos el 35%.
- 65 15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde en la reacción mixta de linfocitos secundaria la generación de al menos una de IL-2, IL-4 e IL-12 se reduce en al menos el 40%.
- 70 16. Uso de un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la preparación de un medicamento para la inducción de la tolerancia hacia al menos un antígeno en un primate, mediante la administración del anticuerpo, o de un fragmento del mismo, al primate en una cantidad y durante un tiempo eficaces para inducir la tolerancia hacia al menos un antígeno, estando presente dicho anticuerpo o fragmento en dicho primate cuando dicho antígeno está presente en dicho primate y administrándose en una dosis inicial de al menos 40 mg, induciendo dicho tratamiento una tolerancia hacia dicho, al menos uno, antígeno, siendo el anticuerpo un anticuerpo que en una reacción mixta de linfocitos primaria *in vitro*, reduce la cantidad de células CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> producidas en dicha reacción mixta de linfocitos.
- 75 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la dosis inicial es de al menos 70 mg.
- 80 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la dosis inicial es de al menos 400 mg.
- 85 19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la dosis inicial es de al menos 500 mg.

## ES 2 357 553 T3

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho anticuerpo se administra en al menos una dosis complementaria y dicha dosis complementaria es de al menos 40 mg.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho, al menos uno, antígeno es un antígeno extraño.

22. Una composición que comprende:

(a) un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8; y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Uso de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la preparación de un medicamento para inducir la tolerancia hacia un antígeno en un paciente.

24. Uso de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la preparación de un medicamento para inhibir una respuesta inmune en un paciente.

25. Uso de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la preparación de un medicamento para inhibir el rechazo de un injerto en un paciente humano.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho injerto es un órgano.

27. Un anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para uso en un método de inducción de la tolerancia tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 9-21 y 23, o de inhibición tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 24-26.

**FIGURA 1A**  
**Cadena ligera de TRX1**

```

ATG GAG ACA GAC ACA ATC CTG CTA TGG CTG CTG CTG CTG TGG GTT CCA GGC TCC ACT GGT GAC ATT GTC ATG ACC CAA TCT CCA GAT TCT TTG
N E T D T I L L W V L L L W V P G S T U D I V M T G S P G S L
-----
Loadar-----PRI-----
GCT GTG TCT CTA GGT GAG AGT GGC ACC ATC AAC TGC MAG GGC AGC CAA AGT GGT GAX YAT GAT GGT GAT AGT TAT ATG AAC TGG TAT CAA CAG
A V S L G E R A T I N C K A S Q S V D Y D G D R Y H N N Y Q Q
-----
CDRI-----
AAA CCA GGA GAG CCA GGC AAA CTG CTC ATC TAT GTT CCA TCC AAT CTA GAG TCT GGG GTC CGA GAT AGG TTT ATG GGC AGT GCG TCT GCG ACA
K P G Q P P K L L I Y V A D H L E B G V P O R P S Q S G S C T
-----
P22-----CDRI-----PRI-----
GAC TTC ACC CTC ACC ATC AGT TCT CTA CAG GCG GAG GAT GTT CCA GTC GTC TAT TAC TCT CAG GAA AGT CTT CAG GAC GCT CCG ACG TTC GGT CGA
D F T L T I E S L Q A E D V A V Y Y C Q G S L Q D P F Z F C G
-----
CDRI-----
GGT ACC AAG GTG GAA ATC AAA CCA ACT GTG GCT CCA CCA TCT GTC TTT ATC TTC GCG CCA TCT GAT GAG CAG TTG AAA TCT GAA ACT GCC TGT
G T K V S I K R T V A A P S V P I P P P S D B Q L K S G Y A B
-----
P34-----CONSERVE-----
GTT GTG TGC CTG CTA AAT AAC TTC TAT CCG AFA CAG GCG AAA GTA CAG TGG AAG GTC GAT AAC GCG CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAT AGT
V V C L L N N F Y P R S A K V Q W R V D N A L Q S G N S O R S
-----
CTC ACA GAG CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG AGC CTG AGC AAA GCA GAC TAC CAG AAL CAC AAA CTC TAC GCC
V T R G D G K D S T Y S L G S T L T L S K A D Y E K H K V Y A
-----
TGC GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTG AGC TCA GCG GTC ACA GAG AGC TIC ALC AGG GGA GAG TGT TAG
C N V T R D G L N D V Y T K S P H K G S C
-----

```

**FIGURA 1B**  
**Secuencia de ácido nucleico**  
**de la cadena ligera de TRX1**

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCAGGCTCCACTGGTGACAT  
TGTGATGACCCAATCTCCAGATTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGTGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAG  
GCCAGCCAAAGTGTGATTATGATGGTGATAGTTATATGAACTGGTATCAACAGAAACCAGGACAG  
CCACCCAAACTCCTCATCTATGTTGCATCCAATCTAGAGTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTAGTGG  
CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTACCATCAGTTCTCTGCAGGCGGAGGATGTTGCAGTCT  
ATTACTGTCAGCAAAGTCTTCAGGACCCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGTACCAAGGTGGAAATCAAA  
CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAT  
GCCCTGTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA'CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGAT  
AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA  
CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA'CAAAAGTCTACGCCTGCG  
AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGASTGTTAG



**FIGURA 1C**  
**Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera**  
**de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

MEYDTILLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGD SYMNWYQOKPG  
QPPKLLIYVASNLESGVPDRFSGSOSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSLQDPPTFGGOTKVEIKR  
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS  
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**Sin secuencia líder:**

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGD SYMNWYQOKPGQPPKLLIYVASNLESGVPDR  
FSGSOSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSLQDPPTFGGOTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV  
THQGLSSPVTKSFNRGEC

**FIGURA 1D**  
**Cadena pesada de TRX1**

```

ATG GAA TGG ATC TGG ATC TTT CTC CTC ATC CTA TCA GGA ACT CGA GGT GTC CAG TCC CAG GTT CAG CTC GTG CAG TCT GGA GCT GAA CTC AAG
H E N I N I F L L I L S G T R G V Q S U V G L V D S G A E V K
-----
AAG CCT GGG GCT TCA GTG AAG GTG TCC TGT AAG GCT TCT GGA TAC ACA TTC ACT GGC TAT GTT ATA AGC TGG GTG AGY CAC GCA CCT GGA CAG
K P E A S V K V S C N A S G Y T P T A Y V I S H V R D A P G Q
-----
CGC CTT GAG TGG ATG GGA CAG ATY TAT CCT GGA AGC GGT AGT AGT TAT TAT TAT TAT GAG AAG TTC AAG GGC AGG GTC ACA ATG ACT ARA GAC AEA
G L E N H G E I Y P Q S G S S Y Y H E R F K G R V T M T R D T
-----
TCC ACC AGC ACA GTC TAC ATG GAA CTC ACC AGC CTG AGG TCT GAG GAC ACT GGG GTC TAT TAC TGT GCA AGA TCC GGC GAC GGC AGT CCG TTT
S T S T V Y M E L S E L R S E D Y A V Y Y C A P S G D U G R F
-----
GTT TAC TGG GGC GAA GCG ACA CTA GTC ACA GTC TCC TCA GCG TCC ACC AAG GGC CCA TCR GTC TTC CCG CTG GCA CCG TCC TCC AAG AGC ACC
V Y W G E C T L V T V S R A S T K G P S V F P L A P S S R S T
-----
TCT GGG GCG ACA GCG GCG CTC GCG TCC CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCG GAA CCG GTC AGC GIG TCG TGG AAC TCA GCG CCG CTG ACC AGC GCG
E G G T A A L U C L V R D Y F F E R V T V S W N S C A L T S C
-----
GTG CAG AAG TTC CCG GCT GTC GTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC AGC AGC GTG GTV ACC GTG CCG YCC ACC AGC TTC GGC ACC CAG ACC
V H T E F A V L G S S G L Y S L S S Y V T V P S S E L G T D T
-----
TAC ATC TCC AAC GTC AAT CAC AAG GCG ACC AAG ACC AAG GTC GAC AAG AAA GTT GAG CCG AAA TGT TGT CAC AAA ACT CAC ACA TCC CCA CCG
Y T C H V N R K P R N T K V D K K V E P K S C H E T H T C P E
-----
TGC CCA GCA CCT GAA CTC GCG GCG GCA GCG TCA GTC TTC CTC TTC CCG GCA AAA CCG AAC GAC ACC CTC AIC ATC TCC CCG ACC CCT CAG CTC
C P A P E L A G A P S V F L F P P P E P X D T L H I S T P G V
-----
ACA TCC GTG GTG GTC GAC GTC AGC CAC GAA GAC CCT CAG CTC AAG TTC AAC TGG TAC GTC GAC GCG GTC GAG GTC CAT AAT CCG AAG ACA AAG
T C Y Y V U V S R E D P E V R F H W Y V D G V E V H N A K T K
-----
CGC GCG GAG GAG CAG TAC AAC AAC AAG TAC CTT GTG GTC ACC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TCG CTC AAT GCG AAG GAG TAC AAG TCC
P H E E O Y N S T Y R V V S N L T Y L N Q D N L H G R E Y K E
-----
AAG GTC TCC AAC AAA GCG CTC CCA GCG CCG ACC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCT AAA GCG CAG CCG CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTC CCG
K V S H K A L F A P I E K T E S K A R G O P R E P O V Y T L F
-----
CCA TCC CCG GAT CAG CTC ACC AAG AAC CAG GTC ACC CTA ACC TCC CTC GTC AAA GCG TTC TAT CCG ACC GAC ATC CCG GTC GAG TGG GAG ACC
P S R D E L T K N G V S L T K L V K G F Y P S U I R V E W E S
-----
AAT GCG CAG CCG GAG AAT AAC TAC AAG ACC ACC CCT CCG CTG CTC GAC TCC GAC GCG TCC TTC TTC CTC TAC ACC AAT CTC ACC GTC GAC AAG
N D O P E R N Y K T T P R V L G S D G S F F L Y S R L T V D K
-----
AGC AAG TGG CAG CAG GCG AAG GTC TCC TCA TCG TCC CTC ATG CAT CAC GCT CTC CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAA ACC CTC TCC CTA TCT CCG
S R W G O C N V F S C S V H H E A L N N H Y T D K S L S L S P
-----
GTT AAA TGA
G K *
-----

```

**FIGURA 1E**

**Secuencia de ácido nucleico de la  
cadena pesada de TRX1**

ATGGAATGGATCTGGATCTTTCTCCTCATCCTGTCAGGAACTCGAGGTGTCCAGTCC  
CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCACTGA  
AGGTGTCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACCTGCCTATGTTATAAGCTGGGTGA  
GGCAGGCACCTGGACAGGGCCTTGAGTGGATGGGAGAGATTTATCCTGGAAGCGG  
TAGTAGTTATTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACTAGAGACACATC  
CACCAGCACAGTCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACTGCCGTCT  
ATTACTGTGCAAGATCCGGGGACGGCAGTCGGTTTGTACTGGGGCCAAGGGACA  
CTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC  
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC  
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGC  
TGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG  
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA  
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCGAAATCTTGTGACAAA  
CTCACACATGCCACCGTGCACAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCAGTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA  
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG  
AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC  
CCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA  
GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA  
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC  
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT  
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT  
CCGGGTAAATGA

**FIGURA 1F**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

MEWIWIFLLILSGTRGVQSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYVISWVRQAPGQGLEWM  
GEIYPGSGSSYYNEKFKGRVTMTRDTSSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSGDGSRFVYWGQGLVT  
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPK  
DTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE  
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**Sin secuencia líder:**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYVISWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGSSYYNEKFKGR  
VTMTRDTSSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSGDGSRFVYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK  
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC  
NVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK  
TI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**FIGURA 2A**  
**Cadena ligera de TRX1**

```

ATG GAG ACA GAC ACA ATC CTG CTA TGG GTG CTG CTG CTC TGG GTT CCA GGC TCC ACT GGT GAC ATT GTG ATG ACC CAA TCT CCA GAT TCT TTG
M E T D T I L L H V L L L W V P G S T G D I V M T O S P D S L
<-Leader- <-FR1-
GCT GTG TCT CTA GGT GAG AGG GGC ACC ATC AAC TGC AAG GCC AGC CAA AGT GTT GAT TAT GAT GGT GAT AGT TAT ATG AAC TGG TAT CAA CAG
A V S L G E R A T I H C K A E Q S V D Y D G D S Y M H N Y Q Q
<-CDR1-
AAA CCA GCA CAG CCA CCG AAA CTC CTC ATC TAT GTT GCA TCC AAT CTA GAG TCT GCG CTC CCA GAC AGC TTT AGT GGC AGT GGG TCT GGG ACA
K P G Q P P K L L I Y V A S N L E S G V P D R F S G S G S G T
<-FR2- <-CDR2- <-FR3-
GAC TTC ACC CTC ACC ATC AGT TCT CTG CAG GCG GAG GAT GTT GCA GTC TAT TAC TGT CAG CAA AGT CTT CAG GAC CCT CCG AGG TTC GGT GGA
D P T L Y I S S L Q A E D V A V Y Y C D Q S L Q D P P T F G G
<-CDR3-
GGT ACC AAG GTG GAA ATC AAA CGA ACT GTG GCT GCA CTA TCT CTC TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAG TTC AAA TCT GGA ACT GCC TCT
G T K V E I K R T V A A L S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
<-FR4- <-Constant-
GTT GTG TSC CTC CTG AAT AAC TTC TAT CCC ACA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG GTC CAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG CAG AGT
V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G H S Q E S
GTC ACA GAG CAG CAC ACC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC ACC ACC CTG ACG CTC AGC AAA GCA GAC TAC CAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC
V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H X V Y A
TGC GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTG ACC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC AAC AGG GGA GAG TGT TAC
C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C *

```

**FIGURA 2B**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera de TRX1**

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCC  
AGGCTCCACTGGTGACATTGTGATGACCCAATCTCCAGATTCTTTGGC  
TGTGTCTCTAGGTGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGGCCAGCCAAA  
GTGTTGATTATGATGGTGATAGTTATATGAACTGGTATCAACAGAAAC  
CAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGTTGCATCCAATCTAGAGT  
CTGGGGTCCCAGACAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC  
ACCCTCACCATCAGTTCTCTGCAGGCCGAGGATGTTGCAGTCTATTAC  
TGTCAGCAAAGTCTTCAGGACCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGTACCAA  
GGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACTATCTGTCTTCATCTTCCC  
GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCT  
GCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG  
ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAG  
GACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG  
CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC  
ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG  
TGTTAG

**FIGURA 2C**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera  
de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

METDTILLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKP  
GQPPKLLIYVASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQQLQDPPTFGGGTKVEI  
KRTVAALS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS  
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

**Sin secuencia líder:**

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYVASNLESGVPDR  
FSGSGSGTDFTLTISSLAEDVAVYYCQQLQDPPTFGGGTKVEIKRTVAALS VFIFPPSDEQLKSG  
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVY  
ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

**FIGURA 2D**  
**Cadena pesada de TRX1 (no glicosilada)**

```

MTG GAA TGG ATC TCG ATC TET CTC CTC ATC CTG TCA GGA ACT CGA GGT GTG CAG TCC CAG GTC CAG CTG ATG CAG TCT GGA GCT GAA CTC AAG
M E M T H I P L L I L S G Y R G V Q S Q V G L V Q H G A E V K
-----Sergose-----FR2-----
RAG CTT GGG GCG TCA CTG AAG GTG TAC TAT AAG GCT TCT GGA TAC ACA TTC AAT GCG TAT ATT ATA ACC TCG CTC ARG CAG ACA CTT GGA CAG
R P G A R V K V S C X A S D Y T P T A Y V I S H V R Q A F C Q
-----CUR3-----FR3-----
GTC CTT GAG TGG ATC GAA GAG AAT TAT CTT GGA AGC GGT ACT AGT TAT TAT AAT CAG AAG TTE AAG GGC AAG CTC ACA ATG ACT AGA GAC ACA
G L E W H G E I Y P G S G S S Y Y N E N F K G R V T H T R D T
-----CDR2-----
TCC ACU AUC ACA CTC TAC ATG GAA CTC ACC ACC CTG ACG TCT GAG GAC ACT GCG CTC TAT TAC TGT GCA AGA TCC GCG GAC GGC ACT CCG TTT
S T S T V Y M R L S S L R S E D T A V Y Y C A R S C D C G R F
-----FR1-----CUR3-----
GTT TAC TCG GGC GAA GGG ARA CTA CTC ACA CTC TCA GCG TCC ACC AAG GCG ACA TCG CTC TTE CCG CTC GCA CCG TCC TCC AAG ACC ACC
V Y W G Q E T L V T V S G A S T K C P S V P P L A P S S H S T
-----FR4-----Conservate-----
TGT GGT GGC ACA GCG GCG CTG CTC TCC CTC GTC AAG GAC TAC TTE CCG GAA GCG CTG ACC CTC TCG TCG AAG TGA GCG GCG CTC ACC ACC GGG
S D G T A A L G C L V K S Y F F E P Y T V R H H S G R L Y S G
-----
CTG GAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA GAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC ACC AGE GTR CTG ACC CTG CCG TCC ACC ACC TTT GCG ACC CAG ACC
V H T F P A V L Q S S G D Y E L S S V V T V P S S S L G T G T
-----
TAC ATC TGC AAC CTG AAT CAG ARG GTC ACC AAC ACC AAG CTG GAC ARG AAA GAT GAG GCG AAA TGT TGT GAC AAA ACT CAG ACA TGT CTA CCG
Y I C H V N H K P S P T K Y D K K V R P R S C D K T H T C F P
-----
TCC CCA GCA CCT GAA CTC CTG GCG GGA GCG TCA CTC TTC CTC TTC CCG CCA AAA CCG TAC GAC ACC CTC ATG ATC TCC CCG ACC CTT CCG CTC
C P A P E L L G G F S V F L F P P K P K D Y L N I E H T F E V
-----
ACA TCC CTC GTG CTC GAC CTG ACC CAC GAA GAC CCT GAG GTC AAG TTC AAC TCG TAC CTG GAC GCG GTC GAG UAG UAG CAT AAT GCG AAG ACA AAG
T C V V V D V G H E D P E V N P H N Y V D Q V E V R D A H T K
-----
CEG CGG GAC GAG CAG TAC GCG ACC ACG TAC GGT GTC GTC ACC CTC UTC ACC CTC CTC GAC GAG GAC GAC TCG UAG UAG CAT AAT GCG AAG ACA AAG
P R E R Q Y A S T Y R V V E Y L T V L H Q D W L N O K E I K C
-----
AAG CTT TCG AAC AAA GCG CTC CCA GCG GCG ACC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCG AAA GCG CAG CCG CCA GAA CCA CAG CTG TAC ACC CTC CCG
K V S N K R L P A P I E K T I S K A K G G P B E P O V Y T L P
-----
CCA TCC CCG GAT GAB CTG ACC AAG AAC CAG CTC ACC CTC ACC TCC CTC GTC AAA GCG TTC TAT CCG ACC GAC ATC CCG CTT CAG TCG GCG ACC
P S N D E L N K H Q V S L T E L V K G F Y P S D I A V E N E S
-----
AAT GCG CAG CCG CAG AAC AAT TCG AAG ACC ACC CCG CCG GTC CAG CTC TCC GAC GCG GCG TTC TTC TTC CTC TAC ACC AAG CTC ACC GTC GAG AAG
H G Q P R H H Y K T T P P V L D S D G S F P L Y S F L T V D E
-----
AGG ACG TCG CAG CAG GCG AAC GTC TTC TCA TCC TCC GTC ATG CAT CAG GCT CTG CAG AAC CAC TAC ACG CAG AAG ACC CTC TCC CTC TCT CCG
E R M D Q C N V F G C E V M N E A L H N H Y T Q R S I S L S P
-----
CGT AAT TGA
G N >
----->

```



**FIGURA 2E**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena pesada mut de TRX1 no glicosilada**

ATGGAATGGATCTGGATCTTTCTCCTCATCCTGTCAGGAACTCGAGGTGTCCAGTCCCAG  
GTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTC  
CTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACCTGCCTATGTTATAAGCTGGGTGAGGCAGGCACC  
TGGACAGGGCCTTGAGTGGATGGGAGAGATTTATCCTGGAAGCGGTAGTAGTTATTATAA  
TGAGAAGTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACTAGAGACACATCCACCAGCACAGTCTACAT  
GGAAGTCAAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCCGGGG  
ADGGCAGTCGGTTTGTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCA  
CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA  
GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA  
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGA  
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA  
CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA  
AATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGA  
CCGTGAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT  
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG  
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC  
GCCAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG  
CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCA  
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG  
GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAG  
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAG  
CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA  
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA  
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA

**FIGURA 2F**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada  
de TRX1 mut no glicosilada con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

MEWIFLLILSGTRGVQSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYVISWVRQAPGQGLE  
WMGEIYPGSGSSYYNEKFKGRVIMTRDTSISTVYMEISSLRSEDYAVYYCARGDGSRFVYWG  
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
QSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVF  
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRFEQYASTYRVVSVL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK

**Sin secuencia líder:**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYVISWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGSSYYNEK  
FKGRVIMTRDTSISTVYMEISSLRSEDYAVYYCARGDGSRFVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP  
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLG  
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRFEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV  
SNKALPAPIEKTKSKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**FIGURA 3A**  
**Cadena ligera de TRX1**

```

ATG GAG AGA GAG ACA ATC CTG CTA TGG GTC CTG CAG CAG TCG GTT CCA GAG TCC ACT GGT GAG ATT CTG ATG ACC CAA TCT CCA GAT TCT TTG
N E Y Q T I L L N V L L L M V P Q S T G D I V M F Q S F D S L
-----
Leader-----
GCT CTG TCT CTA GGT GAG AGG GCG ACC ATC AAC TCC AAG GCG AGC CAA AGT GTC GAT TAT GAT GGT GAT AGT TAT ATT AAC TCG TAT CAA CAG
A V S L G F R A T I H I' K A S O S V D Y D G D S Y K H M V Y O G
-----
CDR1-----
AAA CCA GGA GAG CCA CCC AAA CTT CTT ATC TAT GTT GCA TCC AAT CTA GAG TCT GCG CTC CCA GAC AGC TTT AGT GCG AGT GCG TCT GCG ACA
K P G O P F K L L I Y V A S N L E E G V P D R F L N S G S G T
-----
FR1-----
CAC TTC ACC CTT ACC ATC AGT TCT CTG GAG GCG GAG GAT GTT GCA GTC TAT TAC TGT CAG CAA AGT CTT CAG GAG GCT GCG ACC TTT GCT GGA
D F T L T I S E L Q A C U V A V Y Y C D G R L Q D F P T F C G
-----
CDR2-----
GGT ACC AAG GTC GAA ATC AAA GGA ACT GTC GGT GGA GTA TCT GTC TTC ATC TTC GCG CCA TCT GAT GAG CAG TCG AAA TCT GGA ACT GCG TCT
G T K U S I K R T V A R L S V F I F P P S D E D L A S G Y A S
-----
FR2-----
GTT GTC TCC CTG CTG AAT AAT TTT TAT TCC AGA GAG GCG AAA CTA GAG TCG AAG GTC GAT AAC GCG CTC CCA TCG GGT AAT TCT CAG CAG AGT
V V E L L H R F Y P R E A E V Q W K V D N A L Q S C N S Q K S
-----
GTC ACA GAG GAG GAC ACC AAC GAC AGC ACC TAC ACC CTC AGC ACC ACC CTC ACG CTC AGC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAG AAA CTC TAC GCG
V T E Q D S K D B T Y S L S E T L T L S R A D Y E K H K V Y A
-----
TGC CAA GTC ACC CAG GAG CTC ACC TCG CCC CTC ACA ARG AAT TTC ARC AGC GCA GAG TCT TAG
C E V T H Q C L S E P V T K S F N R G E C *
-----

```

**FIGURA 3B**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera de TRX1**

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGCTCCACTGGTACAT  
TGTGATGACCCAAATCTCCAGATTCCTTGGCTGTGTCTCTAGGTGAGAGGGCCACCATCAACTGCA  
AGGCCAGCCAAAGTGTTSATLALGATGGTGATAGTTATATGAACTGGTATCAACAGAAAACCAGGA  
CAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGTTGCAATCCAAATCTAGAGTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTAG  
TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCCTACCAATCAGTTCTCTGCAGCCGGAGCATGTTGCAG  
TCTAFTACTGTGACAAAGTCTTCAGGACCCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGTACCAAGGTGGAAATC  
AAACGAACIGTGGCTGCACATATCTGTCTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTCAAATCTGG  
AACTGCCTCTGTGTGCTGCTGAACTACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGG  
TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCCAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC  
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTEAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGG  
CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGCAGAGTGT  
AG

**FIGURA 3C**  
**Secuencia de aminoácidos de la cadena**  
**ligera de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

METDTILLWVLLLWVPGSTGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQKPG  
QPPKLLIYVASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQLQDPTTFGGGTKVEIKR  
TVAALSVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**Sin secuencia líder:**

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQKPGQPPKLLIYVASNLESGVPDR  
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQLQDPTTFGGGTKVEIKRTVAALSVFIPPSDEQLKSGT  
ASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEV  
THQGLSSPVTKSFNRGEC

**FIGURA 3D**  
**Cadena pesada de TRX1**

```

ATG GAA TGG ATG TGG ATC TTT CTC CTC ACC CTG TCA GGA ACT CAA GTT GTC CAG TCC CAG GTT CAG CTC GTG CAG TCT GAA GGT GAA CTC AAC
H E N I W I P L L I N S G T R D V Q S O V G L V Q E O A E V K
-----Leader-----
AAG CCG GCG GCT TCA CTC AAG GTG TCC TGT AAG GCT TCT GGA TAC ACA TTC ACT GCG TAT GTT ATA ACC TCG CTC AAG CAG GCA GCT UGA CAG
K P C K B V K V E C K A S G Y T F T A Y V I S M V K Q A F G Q
-----CDR1-----
GCG GTT CAG TGG ATG GAA GAG AAT TAT CTT UGA ACC GGT AGT AGT TAT TAT AAT GAG AAG TTC AAG GCG ACG GTC ACA ATG AAT AKA GAC ACA
G L E H N G T I Y F C S G S Y Y H E H F K G R V T B T R D T
-----CDR2-----
TCC ACC AAG ACA CTC TAC ATC GAA CTC ACC ACC CTG AGG TCT CAG GAG ACT GCG CTC TAT TAC TGT GCA AKA TGU GCG CAG GAC ACT GCG GTT
S T S T V Y H F L E S L R S E D T K V Y Y C A R S D D G S R F
-----FR3-----
GTT TAC TGG GAC CAA GCG ACA GTA GTT ACA GTC TCC TCA GCG TCC ACC AAG GCG CCA TCG GTC TTC CCG ATG GCA GCG TCC TCC AAG ACC
V Y H R S D T L V T V S S A S T K G F S V F P L A P S S K E T
-----CDR3-----
TCT GCG GCG ACA GCG GCG CTC GCG TCC CTG GTC AAG CAG TAC TTT GCG GAA CCG CTG ACG GTC TCG TCG AAC TCA GCG GCG CTG ACC ACC GCG
R G G T R A L G C L V K G Y F P E D V T V S N H S G A L T S E
-----
CTG CAG ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC ACC ACC GCG GTC GTC ACC CTG CCG TCC ACC ACC TTC GCG ACC CAG ACC
V H T F F A V L Q S D G L Y S L S S V V Y V P S S S L G T C T
-----
TAC ATC TCC AAC CTG AAT CAC AAC GCG AAG AAC ACC AAG CTG CAG AAG AAA GTT CAG TCC AAA TCT TGT CAC AAA ACT CAG ACA TCC CCA CCG
Y I C N V B H N P E N T K V D K K V E F X S C D E T H T C F F
-----
TGC CCA GAA GGT GAA CTC GCG GCG GCA CAG TCA GCG TTC CTC TTC CCG GCA AAA GCG AAG CAG ACC CTC ATG ATC TCG CCG ACC CCG CAG GCG
C P A B B L A G A Y E V F L F P P E P K D T L H I S R T P E V
-----
ACA TCC GTC GTC GTC GAC GTC ACC CAC CAA GAC CTT CAG GTC AAG TTC AAC TCC TAC GTC GAC GCG GTC CAG CTC CAT AAT GCG AAG ACA AAG
T C V V V D V S N E D R E V R F N H Y V D G V E V H N A K T K
-----
GCG GCG GAG GAG CAG TAC AAC ACC ACG ACG TAC CCG GTC CTC ACC GTC CTC ACC GTC CTC CAC CAG GAG CAG TGG CTC AAT GCG AAG CAG TAC AAG TGC
P R E R Q Y H S Y Y X V V S V L T V L H G D H L H G K E Y K E
-----
AAG GTC TCC AAC AAA GCG CTC CCA GCG GCG AAT CAC CAG AAG ACC ATG TCC AAA GCG AAG CAG GCG GCG GCG GAA CCA CAG CTC TAC ACC CTC GCG
K V S N E A L F A P L S K T I S K A K G D P R E P O V Y T L P
-----
TCA TCG CCG GAT CAG CTC ACC AAG AAC CAG GTC AAG CTC ACC TTC CTC GTC AAA GCG TTC TAT CCG ACG CAG ATC GCG GTC CAG TCG CAG ACC
P S R D E L T K H G V S L T C L V N G C F Y F S D I A V E K E S
-----
AAT GCG CAG CCG ACC AAC AAC TAC AAG ACC AAG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG CCG
H G D P S H N Y E T T P P V L D S D G S F F L Y S E L T V D R
-----
AAG AAG TCG CAG CAG GAG AAC GTC TTC TCA TCC TCC CTG ATG CAT GAG GCT CTC CAC AAG CAC TAC ACG CAG AAG ACC CTC TCC CTC TCT CCG
S R M Q G S N V T S C S V H H E A L H H H Y T Q K S L L L S H
-----
CGT AAA TCA
G K
-----

```

**FIGURA 3E**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena pesada de TRX1**

ATGGAATGGATCTGGATCTTTCTCCTCATCCTGTCAGGAACTCGAGGTGTCCAGTCC  
CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGA  
AGGTGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTGCCTATGTTATAAGCTGGGTGA  
GGCAGGCACCTGGACAGGGCCTTGAGTGGATGGGAGAGATTTATCCTGGAAGCGG  
TAGTAGTTATTATAATGAGAAGTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACTAGAGACACATC  
CACCAGCACAGTCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACTGCGGTCT  
ATTACTGTGCAAGATCCGGGGACGGCAGTCGGTTTGTTTACTGGGGCCAAGGGACA  
CTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC  
CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC  
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGGC  
TGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG  
GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA  
CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA  
CTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCAAGTCTT  
CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA  
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA  
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGCAGCAGTAC  
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGA  
ATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG  
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC  
CCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA  
GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAIGGGCAGCCGGAGA  
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC  
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT  
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT  
CCGGGTAATGA

**FIGURA 3F**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

MEWIWIFLLILSGTRGVQSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGYTFAYVLSWVRQAPGQ  
GLEWMGEIYPGSGSSYNEKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGDGSRF  
VYWGQGTLLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHRPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTFP  
CPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
PREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQTDLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTL  
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK  
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNEYTQKSLSLSPGK

**Sin secuencia líder:**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCSCKASGYTFAYVLSWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGSSYNE  
KFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGDGSRFVYWGQGTLLVTVSSASTKGP  
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSV  
VTVPSLSSLTQTYICNVNHRPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTFPCPAPELAGAPSVFLFPPK  
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
LHQTDLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPSRDELTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL  
HNEYTQKSLSLSPGK



**FIGURA 4A**  
**Cadena ligera de TRX1**

```

ATD GAG ACA GAC ACA ATC CTC CTA TGG GTD CTG CTG CTC TGG GTT CCA GGC TCC ACT GGT GAC ATT CTG ATG ACC CAA TCT CCA GAT TCT TTC
M E T D Y I L L N V K L L M V P D E Y G D I V H Y Q E F D S L
-----
                -Lorder-----
DCT GTG TCT CTA GGT GAG AGC GCC ACC ATC AAC TGC AAG GCC AGC CAA AGT GTT GAT TAT GAT GGT GAT AGT TAT ATC AAC TGC TAT CAA CAG
A V H L G R R A T I N C X A S Q S V R Y D G D E Y N N H Y Q Q
-----
                -CDR1-----
AAA CCA GGA CAG CCA CCC AAA CTD CTC ATC TAT GTT GCA TGC AAT CTA GAC TCT GGG CTC CCA GAC AGC TTT ACT GGC AGT GCG TCT CCG ACA
K P G Q P P N L L I Y V A S H L E S G V P D R F S G S G S D T
-----
                -FR2-----
GAC TTC ACC CTC ACC ATC AGT TCT CTG CAG GCG GAG GAT GTT CCA GTC TAT TAC TGT CAG CAA AGT GTT CAG CAC CCT CCC ACC TTC GGT GGA
D F T L T I S S L Q A S D V A V Y Y E S G S L O D F H Y F D G
-----
                -CDR3-----
GGT ACC AAG GTG CAA ATC AAA CCA ACT GAG GGT GCA CCA TCT GTT TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAG TTA AAA TCT GGA ACT CCC TCT
G T K Y E I K R T V A A P S V F Y F F F S D S O L K S G T A E
-----
                -FR4-----
GTT GTG TGC CTG CTD AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG CTC GAT AAC GGC CTC CAA TGG GGT AAT TCC CAG GAG AGT
V V C L L N H F Y F R S A K V D N Z V D N A L O S G H S D E S
-----
GTC AUA GAG CAG AAC AGC AAN GAC AGC ACC TAC AAC CTC AAC ACC ACC CTG ACC CTG AAC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAC AAA CTC TAC GGC
V T K Q D B K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K R N V Y R
-----
TGC GAA GTC ACC GAT CAG GGC CTG ACC TGG CCC CTC GCA AAG ACC TTC AAC AGC CCA GAG TGT TAC
C E V T N Q G L S S P V T K S D H R D E C *
-----

```

**FIGURA 4B**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena ligera de TRX1**

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCAGGCTCCACTGGTGCACA  
TGTGATGACCCAATCTCCAGATTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGTGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAG  
GCCAGCCAAAGTGTGATTTATGATGGTGATAGTTATATGAACTGGTATCAACAGAAAACCAGGACAG  
CCACCCAAACTCCTCATCTATGTTGCATCCAATCTAGAGTCTGGGGTCCAGACAGGTTTASTGG  
CAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCTCACCATCAGTCTCTGTCAGGCGGAGGATGTTGCAGTCT  
ATTACTGTGACCAAAGTCTTCAGGACCCCTCCGACGTTCCGGTGGAGGTACCAAGGTGGAAATCAAA  
CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCACTTGAAATCTGGAACT  
GCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGGAAAGTTGGAT  
AACGCCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCAACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA  
CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAAGTCTACGCCTGCG  
AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

**FIGURA 4C**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de TRX1 con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

METDTILLWVLLLVVPGSTGDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQKPG  
QPPKLLIYVASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSLQDPPTFGGGTKVEIKR  
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

**Sin secuencia líder:**

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVDYDGDSYMNWYQKPGQPPKLLIYVASNLESGVPDR  
FSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSLQDPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT  
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV  
THQGLSSPVTKSFNRGEC

**FIGURA 4D**  
**Cadena pesada de TRX1 (no glicosilada)**

```

ATG GAA TAG ATC TGG ATC TTT CTC CTC ATC CTG TCA GGA ACT CGA GGT GTC CAG TCC CAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGA GCT CAA GTC AAG
M B W I W I F L L I L S G T R G V Q S Q V Q L V Q S G A E V K
-----Leader-----> <-----FR1-----
AAG CCI GGG CCT TCA GTC AAG GTG TCC TCT AAG GCT TCT GGA TAC ACA TTC ACT CCG TRT GTT ATA AGC TCG GTG AGG CAG DCA CCT GGA CAG
K P G A S V K V D C K A E U Y T F T A Y V I S W V R Q A P G Q
-----> <-----CDR1-----<-----FR2-----
GGC CTT GAG TCG ATG GCA CAG ATT TAT CCT GGA AGC GGT ACT AGT TAT TAT AAT GAG AAG TTC AAG GGC AGG GTC ACA ATG ACT ACA GAC ACA
G L E W N G W I Y P G S G S B Y Y N E K F K G R V T H T R D T
-----> <-----CDR2-----> <-----FR3-----<-----CDR3-----
TCC ACC ACC ACA GTC TAC ATG GAA CTC ACC ACC CTG ACG TCT GAG GAC ACT CCG GTC TAT TAC TCT GCA AGA TCC GGG GAC GGC AGT CCG TTT
S T B T V Y H E L S S L R S D D T A V Y Y C A R S G D C B K F
-----FR3-----<-----CDR3-----
GTT TAC TGG CCG CAA GGG ACA CTA GTC ACA GTC TCC TCA GCG TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCC CTG GCA CCG TCC TCG AAG AGC ACC
V Y W Q Q G T L V I V S S A S T K Q P S V F F L A P G E K E T
-----> <-----FR4-----<-----Constant-----
TCT CCG GGC AIA CCG CCC CTG GGC TAC CTC GTC AAG GAC TAC TTC CCG CAA CCG GTG ACG GTT TCG TCG AAC TCA GGC GCT CTC ACC AGC CCG
E U Q T A A L G C L V K D Y F P E P V T V G W M S G A L T E C
-----
GTG GAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC TCC CTC AGC AGC GTG GTC ACC CTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACC CAG ACC
V M T P P A V L Q S S D L Y P L S E V V T V P S S S L U T Q T
-----
TAC ALC TGC AAC GTG AAY CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG GAC AAG AAA GTT CAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC ACA TCC CCA CCG
Y I C M V G H K P S M T R V D K K V E P K S C D K T E T C P P
-----
TGC CCA CCA CCT CAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA CTC TTC CTC TTC CCC CCA ABA CCC AAG GAC ACC CTC ATG ATC TCC CCG ACC CCT GAG GTC
U P A P E L L C G P B V F L F P P P K P K D T L M I S R T P E V
-----
ACA TCC CCG GTG CTC CAC CTG ACC CAC GAA GAC CCT GAG GTC AAG TTC AAC TCG TAC CTG CAC GGC GTG GAG GTG CAT AAT GGC AAG ACA AAG
T C U V V D V S H E D P E V K P N W Y V D G V E V H N A K T K
-----
CCG CCG AAG GAG CAG TAC GGC AGC ACC TAC GGT GTG CTC ACC CTC CTC ACC CTC CTG CAC CAG GAC TCG CTG AAT GGC AAG GAG TAC AAG TCC
P R E K Q Y A S T Y N V V S V L T V L H Q D W L M G K E Y K C
-----
AAG GTC TCC AAC AAA GGC CTC CCA GGC CCC ATC CAG AAA ACC ATC TCC AAA CCC AAA GGC CAG CCC CGA GGA CCA CAG CTC TAC ACC CTC CCC
K V S M K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P
-----
CCA TCC CCG CAT UAG LTA AGC AAG AAG CAG CTC ACC CTG ACC TCC CTG GTC AAA GGC TTC TAT CCC AGC GAC ATC GGC GTG GAG TGG GAG AGC
P S R D B L Y K N Q V S L T C L V K Q P Y P S D I A V E H E S
-----
AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG CAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTC TAC ACC AAG CTC ACC GTG GAC AAG
N Q Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S P P L Y S K L T V D K
-----
AGC AGC TGG CAC CAC CCG AAC GTC TTC TCA TCC TCC GTG AAG CAT GAG GGT CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAG AUC CTC TCC CTG TCT CCG
S R W Q Q G N V F G C S V H K B A L H N K Y T Q K S L F L S P
-----
GTT AAA TGA
G K *
----->

```

**FIGURA 4E**

**Secuencia de ácido nucleico de la cadena pesada mut de TRX1 no glicosilada**

ATGGAATGGATCTGGATCTTTCTCCTCATCCTGTCAGGAACTCGAGGTGTCCAGTCCCAG  
GTTGAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAAGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTC  
CTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGCCTATGTTATAAGCTGGGTGAGGCAGGCACC  
TGGACAGGGCCTTGAGTGGATGGGAGAGATTTATCCTGGAAGCGGTAGTAGTTATTATAA  
TGAGAAGTTCAAGGGCAGGGTCACAATGACTAGAGACACATCCACCAGCACAGTCTACAT  
GGAAGTCAAGCAGCCTGAGGTCTGAGGACACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCCGGGG  
ACGGCAGTCCGTTTGTACTGGGGCCAAGGGACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCC  
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC  
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGG  
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGG  
ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT  
ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC  
AAATCTTGTGACAAAATCACAACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG  
ACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC  
TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT  
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA  
CGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  
GCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC  
ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG  
GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA  
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC  
GCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA  
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC  
AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAATGA

**FIGURA 4F**

**Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada mut de TRX1  
no glicosilado con las CDRs destacadas**

**Con secuencia líder:**

MEWIWIFLLILSGTRGVQSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTA YVISWVRQAPGQGLE  
WMGEIYPGSGSSYYNEKFKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCARS GDGSRFVYWG  
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF  
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK

**Sin secuencia líder:**

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTA YVISWVRQAPGQGLEWMGEIYPGSGSSYYNEK  
FKGRVTMTRDTSSTVYMESSLRSEDTAVYYCARS GDGSRFVYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP  
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG  
TQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS  
NKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY  
KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Respuesta inmune a la antivenena. fase de inducción de la tolerancia, todos los grupos

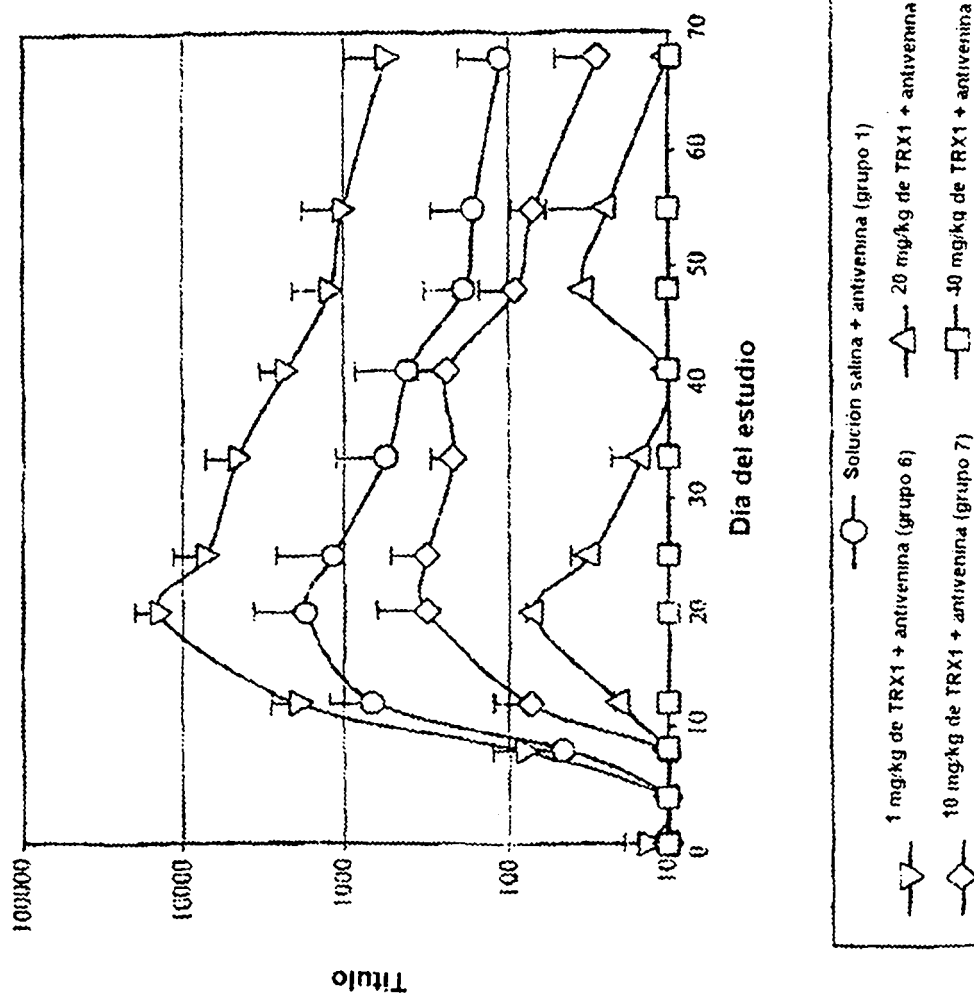


FIGURA 5

Respuesta inmune a la antivenena después de la primera estimulación, todos los grupos

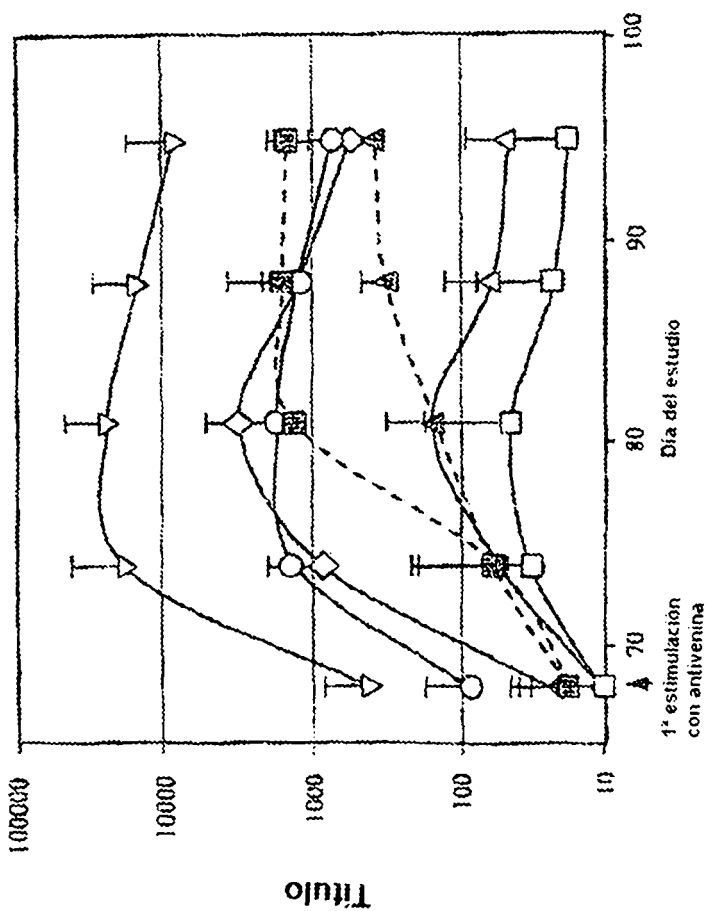
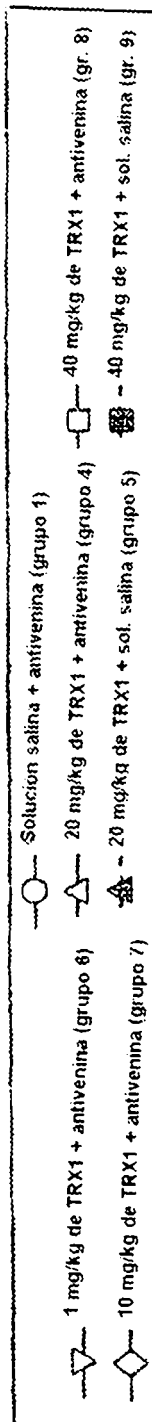


FIGURA 6





Respuesta inmune a la antivenena, fase de estimulación, grupos de 0, 20 y 40 mg/kg

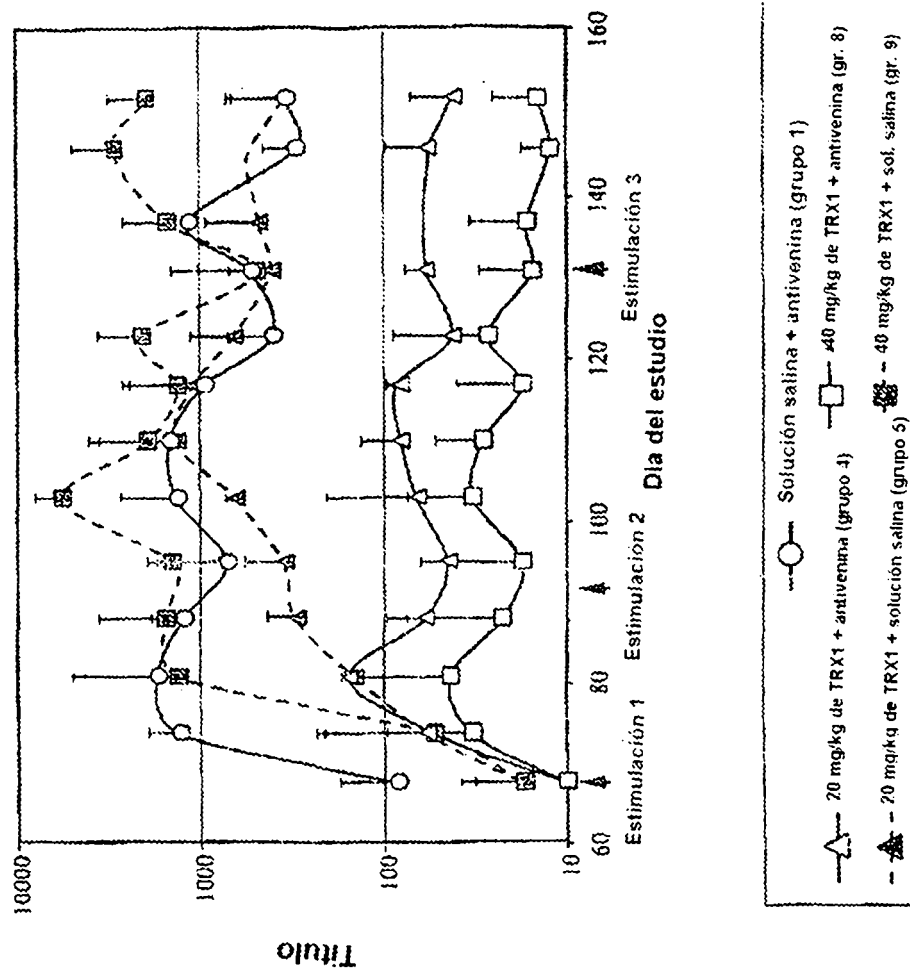


FIGURA 7

Respuesta inmune a glóbulos rojos de oveja. fase de estimulación, grupo con 20 mg/kg

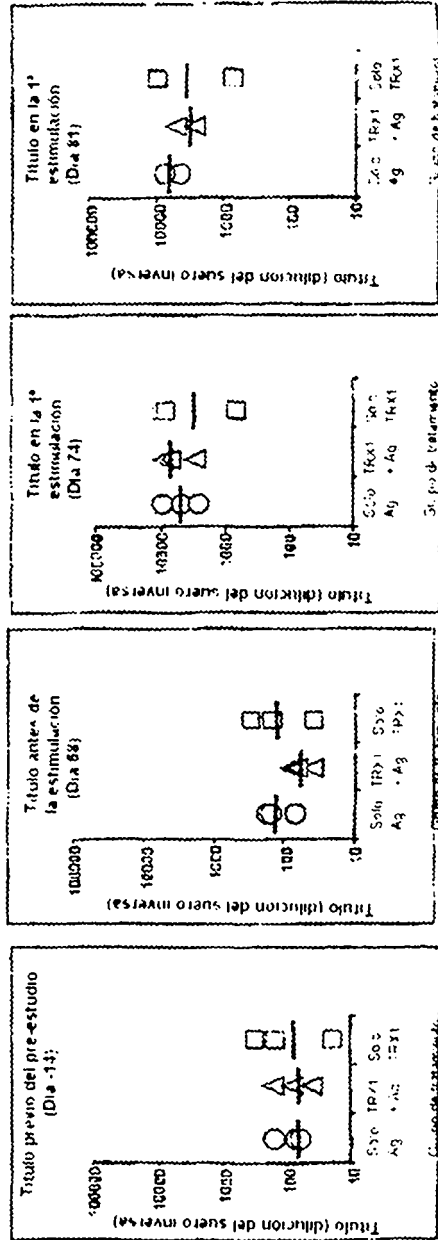


FIGURA 8

# ES 2 357 553 T3

## LISTA DE SECUENCIAS

<110> Cambrige University Technical Services Limited  
Isis Innovation Limited  
5 TolerRx, Inc.

<120> Anticuerpo TRX1 y sus usos

10 <130> WPP84098

<150> UK 0114517.6  
<151> 14-06-2001

15 <150> US 60/345,194  
<151> 19-10-2001

20 <150> US 60/373,470  
<151> 18-04-2002

<150> US 60/373,471  
25 <151> 18-04-2002

<150> UK 0122724.8  
<151> 20-09-2001

30 <160> 76

<170> PatentIn version 3.1

35 <210> 1  
<211> 717  
<212> ADN

40 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

45 atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60  
gacattgtga tgacceaatc tccagattct ttggctgrgt ctctaggtga gagggccacc 120  
atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactggtat 180  
50 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct 240  
ggggttcccag acaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caccatcagt 300  
tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg 360  
55 acgttcggtg gaggtaccaa ggtggaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420  
atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480  
60 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540  
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600  
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660  
65 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 717

ES 2 357 553 T3

<210> 2

<211> 238

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

10 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

15 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

20 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

25 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

30 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

35 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

40 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

45 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

50 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

55 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

60 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

65 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

70 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

75 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

80 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

## ES 2 357 553 T3

<210> 3

<211> 716

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

10	atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt	60
	gacattgtga tgacceaatc tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc	120
	atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtat	180
15	caacagaaac caggacagcc acccaaacct ctcactctatg ttgcatccaa tctagagtct	240
	ggggtcccag acaggtrtag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagt	300
20	tctctgcagg cggaggatgt tgcagtcctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg	360
	acgttcygtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggetgcacc atctgtcttc	420
	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	480
25	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg	540
	ygtaaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	600
30	agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcaagtc	660
	accatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtrtag	717

35 <210> 4

<211> 238

<212> PRT

40 <213> *Homo sapiens*

45

50

55

60

65

ES 2 357 553 T3

<400> 4

5 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

10 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

15 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

20 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

25 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

30 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

35 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

40 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

45 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

50 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

55 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

60 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

65 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

70 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

75 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

60 <310> 5

<211> 218

<212> PRT

65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 357 553 T3

<400> 5

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

10 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
20 20 25 30

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

20 Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
50 55 60

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

30 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu  
85 90 95

35 Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

40 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

50 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

55 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175

60 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

65 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

70 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 6

60 <211> 1404

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 357 553 T3

<400> 6

5	atggaatgga tctggatcct tctcctcacc ctgtcaggaa ctcgagggtg ccagtcccag	60
	gttcagctgg tgcagctctg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaagggtgcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt taccctggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagttca agggcagggc cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg	300
	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac	360
15	ggcagtcggc ttgtttactg gggccaaggg aactagtcac cagtctctcc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcaccc tctcctaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
20	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
	ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	600
	tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
25	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaac tcgcggggggc accgtcagtc	780
30	ttcctcttcc ccccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
	tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	900
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtaca cagcacgtac	960
35	cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
	tgcaaggtct ccaacaaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1080
40	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcagcat cgcctggag	1200
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1260
45	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
50	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

<210> 7

<211> 467

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65



ES 2 357 553 T3

<400> 7

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

15 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

20 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

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

30 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

35 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 357 553 T3

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

5 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285

10 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300

15 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

20 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350

25 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365

30 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380

35 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

40 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430

45 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445

50 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

Pro Gly Lys  
 465

55

<210> 8

<211> 1404

60 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 357 553 T3

<400> 8

```

5      atggaatgga tctggatctt tctcctcacc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcccag      60
      gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaaggtgtcc      120
      tgtaaggctt ctggatacac attcaactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct      180
10     ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt taccctggaa gcggtagtag ttattataat      240
      gagaagttca agggcagggt cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg      300
      gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac      360
15     ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtcac cagtctcctc agcctccacc      420
      aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg      480
20     gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca      540
      ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac      600
      tccctcagca gcggtgtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc      660
25     aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt      720
      gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcgcgggggc accgtcagtc      780
30     ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca      840
      tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac      900
      ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac      960
35     cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag      1020
      tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa      1080
40     gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag      1140
      aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggttctctac ccagcgacat cgccgtggag      1200
      tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc      1260
45     gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1320
      aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1380
      ctctccctgt ctccgggtaa atga                                             1404

```

<210> 9

<211> 467

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

```

60      Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly
           1           5           10           15
65      Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
           20           25           30

```

# ES 2 357 553 T3

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
                   35                                  40                                  45

5  
 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
           50                                  55                                  60

10  
 Glu Trp Met Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Asn  
   65                                  70                                  75                                  80

15  
 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
                                   85                                  90                                  95

20  
 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
                                   100                                  105                                  110

25  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
                   115                                  120                                  125

30  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
           130                                  135                                  140

35  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
   145                                  150                                  155                                  160

40  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
                                   165                                  170                                  175

45  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
                   180                                  185                                  190

50  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
                   195                                  200                                  205

55  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
   210                                  215                                  220

60  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
   225                                  230                                  235                                  240

65  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly  
                                   245                                  250                                  255

70  
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
                                   260                                  265                                  270

75  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
                   275                                  280                                  285

80  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
   290                                  295                                  300

ES 2 357 553 T3

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320

5

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335

10

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350

15

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365

20

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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

25

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415

30

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

35

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

40

Pro Gly Lys  
 465

45

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

50

<400> 10

55

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

60

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr  
 20 25 30

65

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

# ES 2 357 553 T3

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

ES 2 357 553 T3

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335

5 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350

10 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365

15 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380

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

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

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

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

<210> 11

35 <211> 717

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40 <400> 11

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60  
 45 gacattgtga tgacccaatc tccagattct ttggctgtgt ctctagggtga gagggccacc 120  
 atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactggtat 180  
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct 240  
 50 ggggtcccag acaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagt 300  
 tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg 360  
 55 acgttcgggtg gaggtaccaa ggtggaatc aaacgaactg tggctgcact atctgtcttc 420  
 atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgectgctg 480  
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaaag tggataacgc cctccaatcg 540  
 60 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600  
 agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660  
 65 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 717

ES 2 357 553 T3

<210> 12

<211> 238

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

10 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

15 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

20 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

25 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

30 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

35 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

40 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

45 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

50 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

55 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

60 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

65 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

70 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

75 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

80 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235



# ES 2 357 553 T3

<210> 13

<211> 717

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 13

```

10      atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt      60
      gacattgtga tgaccaatec tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc      120
      atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtat      180
15      caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct      240
      ggggtccccag acaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caccatcagt      300
20      tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg      360
      acgttcggtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcact atctgtcttc      420
      atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg      480
25      aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg      540
      ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc      600
30      agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc      660
      acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtggttag      717
  
```

35 <210> 14

<211> 238

<212> PRT

40 <213> *Homo sapiens*

<400> 14

```

45      Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
      1          5          10          15

      Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
50          20          25          30

      Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35          35          40          45

55      Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
      50          55          60
  
```

60

65

ES 2 357 553 T3

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 65 70 75 80

5  
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 85 90 95

10  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
 100 105 110

15  
 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
 115 120 125

20  
 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

25  
 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
 145 150 155 160

30  
 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
 165 170 175

35  
 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
 180 185 190

40  
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
 195 200 205

45  
 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
 210 215 220

50  
 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 15  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

55  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

60  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30

65  
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

# ES 2 357 553 T3

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60

5

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

10

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu  
 85 90 95

15

Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

20

Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

25

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140

30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

35

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175

40

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

45

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

50

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 16

<211> 1404

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

55

60

65

## ES 2 357 553 T3

<400> 16

5	atggaatgga tctggatctt tctcctcatc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcccag	60
	gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaagggtgcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt taccctggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagttca agggcagggt cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg	300
	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggctctatt actgtgcaag atccggggac	360
15	ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtca cagtctcctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
20	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
	ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac	600
	tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaaccagac ctacatctgc	660
25	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttagacc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc	780
30	tccctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
	tgctgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	900
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac	960
35	cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1080
40	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1200
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc	1260
45	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
50	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

<210> 17

<211> 467

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 357 553 T3

<400> 17

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

15 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

20 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

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

30 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

35 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 357 553 T3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 245 250 255  
 5 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270  
 10 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285  
 15 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 20 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 25 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 30 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350  
 35 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 40 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 45 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 50 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
 55 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430  
 60 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445  
 65 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460  
 70 Pro Gly Lys  
 465

60 <210> 18  
 <211> 1404  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

65

## ES 2 357 553 T3

<400> 18

	atggaatgga tctggatcct tctcctcatc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcccag	60
5	gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaagggtgtcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt taccctggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagtcca agggcagggt cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacarg	300
	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac	360
15	ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtca cagtctcttc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
20	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
	ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtcctc aggactctac	600
	tccctcagca gcgtggtgac cgtgcctctc agcagcttg gcacccagac ctacatctgc	660
25	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgcc accgtgccc gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	780
30	tctctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
	tgcgtgggtg tggtcgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	900
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac	960
35	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1080
40	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaaag	1140
	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag	1200
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1260
45	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

50

<210> 19

<211> 467

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 357 553 T3

<400> 19

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

15 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

20 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

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

30 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

35 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 357 553 T3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 245 250 255  
 5  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270  
 10  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285  
 15  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 20  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 25  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 30  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350  
 35  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 40  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 45  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 50  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
 55  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430  
 60  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445  
 65  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460  
 Pro Gly Lys  
 465  
 <210> 20  
 <211> 448  
 <213> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 357 553 T3

<400> 20

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

10 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr  
 20 30

15 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

20 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

25 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

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

35 Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

70 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220

ES 2 357 553 T3

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240

5  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255

10  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 260 265 270

15  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285

20  
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290 295 300

25  
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305 310 315 320

30  
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335

35  
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350

40  
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365

45  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380

50  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400

55  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415

60  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430

65  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 21

<211> 717

<222> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 357 553 T3

<400> 21

5 atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60  
 gacattgtga tgacceaatc tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc 120  
 atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggat 180  
 10 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct 240  
 ggggtcccag acaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagt 300  
 tctctgcagg eggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg 360  
 15 acgttcgggtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcact atctgtcttc 420  
 atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480  
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540  
 20 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600  
 agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660  
 25 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 717

<210> 22

30 <211> 238

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 22

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

ES 2 357 553 T3

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
 130 135 140

5

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
 145 150 155 160

10

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
 165 170 175

15

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
 180 185 190

20

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
 195 200 205

25

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
 210 215 220

30

<210> 23  
 <211> 717  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 23

40

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60

gacattgtga tgacccaatc tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc 120

atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactgggat 180

45

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct 240

gggggtccag acaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caccatcagt 300

50

tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg 360

acgttcgggtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcact atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

55

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

60

accatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag 717

65

<210> 24  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 357 553 T3

<400> 24

5 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

10 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

15 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

20 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

25 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

30 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

35 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

40 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

45 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

50 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

55 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

60 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

65 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

70 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

75 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 25

<211> 218

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 357 553 T3

<400> 25

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

10 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
20 25 30

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

20 Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp  
50 55 60

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

30 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu  
85 90 95

35 Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

40 Thr Val Ala Ala Leu Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

50 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

55 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175

60 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

65 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

70 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 26

<211> 1404

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 357 553 T3

<400> 26

5	atggaatgga tctggatctt tctcctcacc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcccag	60
	gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaagggtgtcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt tctcctggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagttca agggcaggggt cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg	300
	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggctctatt actgtgcaag atccggggac	360
15	ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg acaactagtca cagtctcctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctcctaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
20	ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	600
	tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
25	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcgcggggggc accgtcagtc	780
	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
30	tgcggtgggg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	900
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac	960
35	cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
	tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa	1080
	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
40	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1200
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc	1260
45	gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
50	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

<210> 27

<211> 467

55 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65



ES 2 357 553 T3

<400> 27

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

15 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

20 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

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

30 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

35 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 357 553 T3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly  
 245 250 255  
 5  
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270  
 10  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285  
 15  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 20  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 25  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 30  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350  
 35  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 40  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 45  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 50  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
 55  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430  
 60  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445  
 65  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460  
 Pro Gly Lys  
 465

<210> 28

<211> 1404

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

## ES 2 357 553 T3

<400> 28

5	atggaatgga tctggatcct tctcctcacc ctgtcaggaa ctcgagggtgt ccagtcccag	60
	gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaagggtgtcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt tatcctggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagttca agggcagggg cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg	300
	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac	360
15	ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtc aagtcctctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
20	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
	ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	600
	tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
25	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgccc accgtgccc aacacctgac tcgcggggggc accgtcagtc	780
30	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
	tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	900
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac	960
35	cgtgtgggtc gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
	tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1080
40	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
	aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1200
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1260
45	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
50	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

<210> 29

55 <211> 467

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 357 553 T3

<400> 29

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
1 5 10 15

10 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
20 25 30

15 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45

20 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60

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

30 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
85 90 95

35 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
115 120 125

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

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

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

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

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

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

ES 2 357 553 T3

5 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 Ala Gly  
 245 250 255

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

15 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

20 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320

25 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335

30 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350

35 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365

40 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu 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

45 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415

50 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430

55 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445

60 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

Pro Gly Lys  
 465

65

ES 2 357 553 T3

<210> 30

<211> 448

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

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

15 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr  
20 25 30

20 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

25 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

30 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

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

40 Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

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

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

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

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

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

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

75 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
210 215 220

80 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser  
225 230 235 240

ES 2 357 553 T3

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 5 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 260 265 270  
 10 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
 275 280 285  
 15 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val  
 290 295 300  
 20 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
 305 310 315 320  
 25 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 325 330 335  
 30 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 35 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 40 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 45 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 50 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 55 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 60 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 65 <210> 31  
 <211> 717  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

## ES 2 357 553 T3

<400> 31

5	atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggc	60
	gacattgtga tgaccaatc tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc	120
	atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactgggat	180
10	caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct	240
	ggggtcccag acaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccatcagt	300
15	tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg	360
	acgttcggtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggetgcacc atctgtcttc	420
	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	480
20	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg	540
	ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	600
25	agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	660
	acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag	717

30 <210> 32

<211> 238

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

40

45

50

55

60

65



ES 2 357 553 T3

<400> 32

5 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

10 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

15 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

20 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

25 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

30 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

35 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

40 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

45 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

50 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

55 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

60 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

65 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

70 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

75 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

## ES 2 357 553 T3

<210> 33

<211> 716

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 33

10	atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggg	60
	gacattgtga tgaccaatc tccagattct ttggctgtgt ctctaggtga gagggccacc	120
15	atcaactgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagtatat gaactgggat	180
	caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ttgcatccaa tctagagtct	240
	gggggtcccag acaggtttag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caccatcagt	300
20	tctctgcagg cggaggatgt tgcagtctat tactgtcagc aaagtcttca ggaccctccg	360
	acgttcgggtg gaggtaccaa ggtggaaatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc	420
25	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	480
	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg	540
	ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	600
30	agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	660
	accatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttag	717

35

<210> 34

<211> 238

40 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45

50

55

60

65

ES 2 357 553 T3

<400> 34

5 Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
1 5 10 15

10 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
20 25 30

15 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

20 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro  
50 55 60

25 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
65 70 75 80

30 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
85 90 95

35 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys  
100 105 110

40 Gln Gln Ser Leu Gln Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val  
115 120 125

45 Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
130 135 140

50 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu  
145 150 155 160

55 Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn  
165 170 175

60 Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser  
180 185 190

65 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala  
195 200 205

70 Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly  
210 215 220

75 Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 35

<211> 218

ES 2 357 553 T3

<212> PRT

<313> *Homo sapiens*

5 <400> 35

```

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

```

<210> 36

<211> 1404

65 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

## ES 2 357 553 T3

<400> 36

	atggaatgga tctggatctt tctcctcacc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcccag	60
5	gttcagctgg tgcagtctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaaggtgtcc	120
	tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgttataa gctgggtgag gcaggcacct	180
10	ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt tatectggaa gcggtagtag ttattataat	240
	gagaagttca agggcagggc cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg	300
15	gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac	360
	ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtca cagtctcctc agcctccacc	420
	aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
20	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	540
	ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac	600
25	tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
	gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	780
30	tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
	tgctgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	900
35	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgctggagg agcagtacgc cagcacgtac	960
	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020
40	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1080
	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag	1140
	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1200
45	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1260
	gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1320
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1380
50	ctctccctgt ctccgggtaa atga	1404

55 <210> 37

<211> 467

<212> PRT

60 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 357 553 T3

<400> 37

5 Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 20  
 10 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45  
 15 Thr Ala Tyr Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60  
 20 Glu Trp Met Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Asn  
 65 70 75 80  
 25 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser  
 85 90 95  
 Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 30 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asp Gly Ser Arg Phe Val Tyr Trp Gly  
 115 120 125  
 35 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 130 135 140  
 40 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 145 150 155 160  
 45 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  
 50 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 195 200 205  
 55 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  
 60 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 245 250 255  
 65 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270

ES 2 357 553 T3

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285

5 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300

10 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320

15 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335

20 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350

25 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365

30 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380

35 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400

40 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415

45 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430

50 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445

55 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

60 Pro Gly Lys  
 465

<210> 38

55 <211> 1404

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

60 <400> 38

atggaatgga tctggatctt tctcctcatc ctgtcaggaa ctcgaggtgt ccagtcaccag 60

65 gttcagctgg tgcagctctgg agctgaagtg aagaagcctg gggcttcagt gaaggtgtcc 120

# ES 2 357 553 T3

```

    tgtaaggctt ctggatacac attcactgcc tatgtataaa gctgggtgag gcaggcacct   180
    ggacagggcc ttgagtggat gggagagatt taccctggaa gcggtagtag ttattataat   240
5    gagaagttca agggcagggt cacaatgact agagacacat ccaccagcac agtctacatg   300
    gaactcagca gcctgaggtc tgaggacact gcggtctatt actgtgcaag atccggggac   360
    ggcagtcggt ttgtttactg gggccaaggg aactagtca cagtctcttc agcctccacc   420
10   aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg   480
    gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca   540
15   ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac   600
    tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc   660
    aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt   720
20   gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc   780
    ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca   840
25   tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac   900
    ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgc cagcacgtac   960
    cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtlacaag  1020
30   tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa  1080
    gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag  1140
    aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggetttctatc ccagcgacat cgccgtggag  1200
35   tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc  1260
    gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg  1320
40   aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc  1380
    ctctccctgt ctccgggtaa atga                                           1404

```

```

45   <210> 39
    <211> 467
    <212> PRT
50   <213> Homo sapiens

```

```

    <400> 39
55   Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Leu Ile Leu Ser Gly Thr Arg Gly
      1           5           10           15
60   Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
      20           25           30
65   Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
      35           40           45

```



ES 2 357 553 T3

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

ES 2 357 553 T3

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 5 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350  
 10 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 15 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 20 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 25 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
 30 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 420 425 430  
 35 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445  
 40 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460  
 45 Pro Gly Lys  
 465  
 <210> 40  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 40  
 50 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 55 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr  
 20 25 30  
 60 Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 65 Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

# ES 2 357 553 T3

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

ES 2 357 553 T3

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 340 345 350  
 5 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 355 360 365  
 10 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 370 375 380  
 15 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
 385 390 395 400  
 20 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 405 410 415  
 25 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 420 425 430  
 30 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445  
 30 <210> 41  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 41  
 40 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15  
 45 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
 20 25 30  
 50 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser  
 35 40 45  
 55 Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
 50 55 60  
 60 Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg  
 65 70 75 80  
 65 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 85 90 95  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr  
 100 105 110

ES 2 357 553 T3

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

5 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
 130 135

10 <210> 42  
 <211> 142  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 42

20 Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln  
 1 5 10 15

25 Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys  
 20 25 30

30 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Met His Trp Val Arg  
 35 40 45

35 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser  
 50 55 60

40 Gly Asn Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met  
 65 70 75 80

45 Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu  
 85 90 95

50 Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Lys Leu Ala  
 100 105 110

55 Thr Thr Ile Phe Gly Val Leu Ile Ile Thr Gly Met Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125

60 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala  
 130 135 140

65 <210> 43  
 <211> 76  
 <212> ADN  
 <213> SECUENCIA ARTIFICIAL  
 <220>  
 <223> Cebador PCR

## ES 2 357 553 T3

	<400> 43	
	tgacattgtg atgacceaat ctccagattc tttggctgtg tctctaggtg agagggccac	60
5	catcaactgc aaggcc	76
	<210> 44	
	<211> 29	
10	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
15	<223> Cebador PCR	
	<400> 44	
20	tgaactgga tcaacagaaa ccaggacag	29
	<210> 45	
	<211> 28	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Cebador PCR	
	<400> 45	
35	agagtctggg gtcccagaca ggtttagt	28
	<210> 46	
	<211> 42	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
45	<223> Cebador PCR	
	<400> 46	
50	gtcttcagga cctccgacg ttcggtggag gtaccaagct gg	42
	<210> 47	
	<211> 52	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
60	<223> Cebador PCR	
	<400> 47	
65	cacctcacc atcagttctc tgcaggcgga ggatgttgca gtctattagt gt	52

## ES 2 357 553 T3

<210> 48  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia Artificial  
  
 <230>  
 <223> Cebador PCR  
 10  
 <400> 48  
  
           agctttacag ttactgagca caca 24  
 15  
 <210> 49  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador PCR  
 25  
 <400> 49  
  
           tcgatgtgtg ctcagtaact gtaa 24  
 30  
 <210> 50  
 <211> 75  
 <212> ADN  
 35 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador PCR  
 40  
 <400> 50  
  
           **ggttcagctg gtgcagctctg gagctgaagt gaagaagcct ggggcttcag tgaagggtgc** 60  
 45  
           **ctgtaaggct tctgg** 75  
  
 <210> 51  
 <211> 52  
 50 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador PCR  
 55  
 <400> 51  
  
 60           agctgggtga ggcaggcacc tggacagggc cttgagtgga tgggagagat tt 52  
  
 <210> 52  
 <211> 60  
 65 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

## ES 2 357 553 T3

	<220>	
	<223> Cebador PCR	
5	<400> 52	
	caagggcagg gtcacaatga ctagagacac atccaccagc acagtctaca tggaaactcag	60
10	<210> 53	
	<211> 43	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
15	<220>	
	<223> Cebador PCR	
20	<400> 53	
	cagcctgagg tctgaggaca ctgcggtcta ttactgtgca aga	43
25	<210> 54	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
30	<220>	
	<223> Cebador PCR	
35	<400> 54	
	gccaaaggac actagtcact gtgt	24
40	<210> 55	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45	<220>	
	<223> Cebador PCR	
50	<400> 55	
	tcactgccta tgttataagc tgggtgaggc aggcacctg	39
55	<210> 56	
	<211> 39	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
60	<220>	
	<223> Cebador PCR	
65	<400> 56	
	actctaacca tggaatggat ctggatcttt ctctcatc	39



## ES 2 357 553 T3

	<210> 57	
	<211> 21	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador PCR	
10	<400> 57	
	actagtcaca gtctcctcag c	21
15	<210> 58	
	<211> 22	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador PCR	
25	<400> 58	
	gaattcattt acccggagac ag	22
30	<210> 59	
	<211> 49	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador PCR	
40	<400> 59	
	ccgtgccag cacctgaact cgcgggggca ccgtcagtct tctcctccc	49
45	<210> 60	
	<211> 26	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador PCR	
55	<400> 60	
	ggtaccaagg tggaaatcaa acgaac	26
60	<210> 61	
	<211> 25	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

## ES 2 357 553 T3

<220>  
 <223> Cebador PCR

5 <400> 61

aagettctaa cactctcccc tgttg 25

10 <210> 62  
 <211> 78  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>  
 <223> Cebador PCR

20 <400> 62

**aagcctatgg aatggatctg gatctttctc ctcacccctgt caggaactcg aggtgtccag 60**  
**tcccaggttc agctggtg 78**

25 <210> 63  
 <211> 74  
 <212> ADN

30 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Cebador PCR

35 <400> 63

**ctgtaaggct tctggataca cattcactgc ctatgttata agctgggtga ggcaggcacc 60**  
**tggacagggc cttg 74**

40 <210> 64  
 <211> 70  
 <212> ADN

45 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Cebador PCR

50 <400> 64

**ggtagtagtt attataatga gaagttcaag ggcaggggtca caatgactag agacacatcc 60**  
**accagcacag 70**

55 <210> 65  
 <211> 77  
 <212> ADN

60 <213> Secuencia Artificial

65 <220>  
 <223> Cebador PCR

## ES 2 357 553 T3

<400> 65  
     **gaggacactg cggtctatta ctgtgcaaga tccggggacg gcagtcggtt tgtttactgg**      60  
 5      **ggccaagggg cactagt**      77  
 <210> 66  
 <211> 90  
 10 <212> ADN  
     <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 15 <223> Cebador PCR  
 <400> 66  
 20      **gtgtatccag aagccttaca ggacaccttc actgaagccc caggcttctt cacttcagct**      60  
     **ccagactgca ccagctgaac ctgggactgg**      90  
 <210> 67  
 25 <211> 77  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia Artificial  
 30 <220>  
     <223> Cebador PCR  
 <400> 67  
 35      **cttctcatta taataactac tacogcttcc aggataaate tctcccatcc actcaagggc**      60  
     **ctgtccaggt gcctgcc**      77  
 40 <210> 68  
     <211> 71  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia Artificial  
 45 <230>  
     <223> Cebador PCR  
 50 <400> 68  
     **gtaatagacc gcagtgctct cagacctcag gctgctgagt tccatgtaga ctgtgctggt**      60  
     **ggatgtgtct c**      71  
 55 <210> 69  
     <211> 69  
     <212> ADN  
 60 <213> Secuencia Artificial  
     <220>  
 65 <223> Cebador PCR

## ES 2 357 553 T3

	<400> 69		
	gaattcatgg agacagacac aatcctgcta tgggtgctgc tgctctgggt tccaggctcc	60	
5	actggtgac	69	
	<210> 70		
	<211> 66		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
15	<223> Cebador PCR		
	<400> 70		
20	ggctgtgtct ctaggtgaga gggccaccat caactgcaag gccagccaaa gtggtgatta	60	
	tgatgg	66	
	<210> 71		
25	<211> 65		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
30	<220>		
	<223> Cebador PCR		
	<400> 71		
35	cagaaaccag gacagccacc caaactcctc atctatgttg catccaatct agagtctggg	60	
	gtccc	65	
	<210> 72		
40	<211> 66		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
45	<220>		
	<223> Cebador PCR		
	<400> 72		
50	ggacagactt caccctcacc atcagttctc tgcagggcga ggatgttgca gtctattact	60	
	gtcagc	66	
55	<210> 73		
	<211> 67		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador PCR		
65			

## ES 2 357 553 T3

	<400> 73		
		cacctagaga cacagccaaa gaatctggag attgggtcat cacaatgtca ccagtggagc	60
5		ctggaac	67
	<210> 74		
	<211> 66		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
15	<223> Cebador PCR		
	<400> 74		
		ggtaggtgtc ctggtttctg ttgataccag ttcataaac taccaccatc ataataaca	60
20		ctttgg	66
	<210> 75		
	<211> 67		
25	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<230>		
30	<223> Cebador PCR		
	<400> 75		
		ggtaggggtg aagtcctgtcc cagaccact gccactaac ctgtctggga cccagactc	60
35		tagattg	67
	<210> 76		
	<211> 60		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
45	<223> Cebador PCR		
	<400> 76		
50		ggtacctca ccgaactcg gaggtcctg aagacttgc tgacagtaat agactgcaac	60
55			
60			
65			