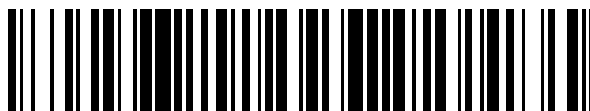


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 455**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2005 E 05784064 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1797126**

54 Título: **Composiciones monovalentes para la unión a CD40L y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

17.09.2004 US 610819 P
08.04.2005 US 102512

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2014

73 Titular/es:

DOMANTIS LIMITED (100.0%)
980 GREAT WEST ROAD
BRENTFORD, MIDDLESEX TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

GRANT, STEVEN;
LIU, HAIQUN y
MOULDER, KEVIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 442 455 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

Composiciones monovalentes para la unión a CD40L y procedimientos de uso

Antecedentes de la invención

CD40 es una molécula de glucoproteína de superficie celular de 50 kD expresada en la superficie de linfocitos B maduros e inmaduros, macrófagos, células dendríticas foliculares, epitelio tímico, epitelio basal normal, y algunas líneas celulares derivadas de tumores. La molécula CD40 es un miembro de la familia de receptores de TNF, y tiene importantes funciones de señalización que conducen a diversos efectos posteriores en diversos tipos celulares. Estudios tempranos muestran que la reticulación de CD40 sobre la superficie de los linfocitos B con un anticuerpo da como resultado la proliferación y activación de linfocitos B. La reticulación de CD40 con anticuerpos en presencia de IL4 induce la proliferación y cambio de clase *in vitro*, la agregación de linfocitos B mediante LFA-1 (Gordon y col., 1988, J. Immunol. 140: 1425), y la fosforilación de serina/treonina y tirosina de diversos sustratos intracelulares (Gordon y col., 1988, supra; Uckun y col., 1991, J. Biol. Chem. 266: 17478). Los anticuerpos monoclonales anti-CD40 también sensibilizan los linfocitos B para que proliferen en respuesta a agentes tales como PMA (Gordon y col., 1987, Eur. J. Immunol. 17: 1535) y anticuerpos anti-CD20 (Clark y Ledbetter, 1986, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 83: 4494).

La homología del receptor de CD40 y estudios de reticulación de anticuerpos muestran una función principal de CD40 en la activación de linfocitos B que estimulan la búsqueda de un ligando natural. Se descubrió un mutante de la línea de linfocitos T Jurkat que activa constitutivamente linfocitos B humanos para secretar inmunoglobulina (Yellin y col., 1991, J. Immunol. 147: 3389-3395). Se generó un anticuerpo monoclonal, denominado 5c8, que reaccionaba específicamente con la línea mutante, pero no con la línea de células Jurkat parental. El anticuerpo 5c8 inmunoprecipita un polipéptido de la superficie celular de 30 kD (más precisamente, 29,3 kD, 261 aminoácidos) y se descubrió que inhibía específicamente la función auxiliar de los linfocitos B en la línea celular mutante. (Lederman y col., 1992, J. Exp. Med., 175: 1091-1101; Lederman y col., 1992, J. Immunol. 149: 3817-3826; Lederman y col., 1993, Curr. Opin. Immunol. 5: 439-444). El ligando polipeptídico de 30 kD del anticuerpo 5c8 se denominó T-BAM, por la molécula activadora de linfocitos T-B. Una segunda línea de estudios usó técnicas de clonación molecular para identificar polipéptidos que se unen específicamente a la molécula CD40. Clones de ADNc para un ligando específico de CD40 se identificaron en un ensayo de unión a CD40 y como alternativa se denominó ligando CD40 (CD40L), gp39, CD154 o TRAP (Graf y col., 1992, Eur. J. Immunol. 22: 3191-3194; Armitage y col., 1992, Nature 357: 80-82; y Aruffo y col., 1993, Cell 72: 291-300). Posteriormente, se descubrió que el clon CD40L tenía la misma estructura que T-BAM (Covey y col., 1994, Mol. Immunol. 31: 471-484). La proteína CD40L humana muestra una identidad del 82,8 % y 77,4 % en el ácido nucleico y aminoácidos, respectivamente, con una proteína similar aislada de células de timoma EL4 murino. Ambas proteínas son ligandos del antígeno de superficie celular CD40 expresado en linfocitos B en reposo. También se ha descrito que CD40L como IMD3, una proteína implicada en el síndrome de inmunodeficiencia hiper-IgM.

El gen humano que codifica CD40L mapea el cromosoma Xq26.3-q27. El gen contiene cinco exones. Se han descubierto delecciones, mutaciones puntuales y mutaciones por desplazamiento de marco agrupadas dentro de una región limitada del dominio extracelular de CD40L como la base de un síndrome raro de inmunodeficiencia asociado al cromosoma X (síndrome de inmunodeficiencia hiper-IgM, HIGM1) caracterizado por infecciones bacterianas recurrentes, niveles séricos muy bajos o ausencia de IgG, IgA e IgE y niveles séricos normales a aumentados de IgM e IgD. Se han descubierto mutaciones causalmente relacionadas que consisten en delecciones agrupadas que surgen por mutaciones donantes de corte y empalme con salto de exón, mutaciones aceptoras de corte y empalme con uso de un sitio de corte y empalme críptico y acontecimientos de delección/inserción con la creación de un nuevo sitio de corte y empalme.

CD40L se expresa en linfocitos T CD4+ activados, pero no en reposo y se ha descubierto que desempeña una función particularmente importante en la respuesta inmunitaria humoral, que está asociada a la proliferación de linfocitos B, producción de anticuerpos y citocinas y viabilidad celular. La delección o mutación de CD40L *in vivo* conduce a inmunodeficiencia grave tanto en ratones como en seres humanos, caracterizada por hipogammaglobulinemia y déficits de linfocitos T en la inmunidad mediada por células (Chess, C., 2001, in Therapeutic Immunology, 2ª edición, Austen, K.F., Burakoff, S., Rosen, F. y Strom, T., eds., Blackwell Sciences, págs. 441-456). Los linfocitos T CD4+ humanos infectados por el VIH1, que produce grave disfunción en la inmunidad celular, pero paradójicamente da como resultado una activación policlonal intensa de los linfocitos B, no expresan CD40L. La expresión génica y en la superficie de células CD40L por linfocitos B activados se ha demostrado que está deprimida en un subgrupo de pacientes con inmunodeficiencia variable común (IVC). Por tanto, la señalización ineficaz mediante CD40 puede ser responsable, al menos en parte, de la incorrecta diferenciación de los linfocitos B en estos pacientes.

Las consecuencias funcionales de la unión de CD40L a CD40 incluye, por ejemplo, a) rescate de linfocitos B de apoptosis inducida por Fas o reticulación de IgM, b) inducción de moléculas coestimuladoras CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2) que interactúan con CD28 y CD152 (CTLA-4) sobre la superficie de linfocitos T activados; c) expresión aumentada de otras moléculas de activación de la superficie celular incluyendo CD23, CD54, CD95 y linfotóxina-a; y d) inducción del cambio de clase de inmunoglobulina (véase Chess, citado anteriormente, y las referencias 25, 44 y

47-60 citadas en su dicho documento). La unión de CD40L a CD40 también aumenta las funciones presentadoras de antígeno de las células dendríticas, inducen el mantenimiento de altos niveles de antígenos MHC de clase II y regulación positiva de moléculas accesorias incluyendo CD58 (LFA-3). CD40L induce la producción de citocinas y la actividad tumoricida en monocitos de sangre periférica. CD40L también coestimula la proliferación de linfocitos T activados y la coestimulación viene acompañada por la producción de IFN- γ , TNF- α e IL2. La expresión de CD40L en linfocitos T auxiliares murinos y en linfocitos T CD4+ está inhibida por IFN- γ , y está inhibida en linfocitos T auxiliares de tipo 2 mediante TGF- β .

CD40L regula positivamente la expresión de CD54 por células de Hodgkin y Reed-Stemberg cultivadas. El aumento de la expresión en superficie de CD54 va acompañado del aumento en la diseminación de CD54 unido a la superficie.

También se ha sugerido que CD40L es importante en la inducción de tolerancia a CD80 y CD86, que está regulada positivamente por CD40L, interacciona con CD28 para proporcionar coestimulación esencial de linfocitos T en concierto con la activación de receptores de linfocitos T que da como resultado la activación completa de linfocitos T. En ausencia de CD80 y de la activación de CD28 desencadenada por CD86, la anergia o tolerancia se produce como consecuencia de la estimulación antigénica (Linsley y Ledbetter, 1993, Ann. Rev. Immunol. 11: 191-212; Jenkins y col., 1993, Curr Opin. Immunol. 5: 361-367; y Boussiotis y col., 1996, Immunol. Rev. 153: 5-26).

La ruta de CD40L/CD40 se ha implicado en la sensibilización *in vivo* de linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL) por linfocitos T CD4+. Como se observa, CD40L expresado en la superficie de linfocitos T CD4+ activados interacciona con CD40 expresada en células dendríticas, induciendo a las células dendríticas a expresar más MHC y la señalización a través de CD40 puede sustituir la necesidad de linfocitos T auxiliares CD4+ en la sensibilización de respuestas CTL CD8+. El bloqueo de CD40L inhibe la sensibilización de CTL, resaltando la función vital de las interacciones CD40L/CD40 en la sensibilización de CTL por linfocitos T auxiliares (Ridge y col., 1998, Nature 393: 474-478; Schoenberger y col., 1998, Nature 393: 480-483; Bennett y col., 1998, Nature 393: 478-480).

CD40L también puede mediar interacciones funcionales de linfocitos T CD4+ con otras células que expresan CD40, tales como fibroblastos, células sinoviales y células endoteliales (Yellin y col., 1995, J. Leuko. Biol. 58: 209-216; Yellin y col., 1995, J. Exp. Med. 182: 1857-1864). CD40L induce la expresión de CD54 (ICAM-1) y CD106 (VCAM-1) por fibroblastos, así como aumentando la producción de IL-6 en fibroblastos, colagenasa y colágeno e induciendo la proliferación de fibroblastos. Por tanto, las interacciones de CD40L/CD40 pueden estar implicadas en la inducción de fibrosis asociada con autoinmunidad y respuestas inmunitarias.

La interacción de CD40L con CD40 induce a las células endoteliales a expresar CD62E (E-selectina), ICAM-1 y VCAM-1. La regulación positiva de estas moléculas de adhesión puede estar implicada en la unión de células inflamatorias al endotelio vascular y la posterior migración de las células inflamatorias a sitios de inflamación. El bloqueo de CD40L retrasa la migración de leucocitos a través de barreras celulares endoteliales. En modelos animales de autoinmunidad, los anticuerpos contra CD40L interfieren con la acumulación de células inflamatorias en el sitio de inflamación.

Las interacciones CD40L/CD40 se han implicado en enfermedades que tienen una conexión inmunitaria o autoinmunitaria. Los modelos animales de enfermedades inmunorrelacionadas en los que se ha demostrado que la ruta CD40L/CD40 desempeña una función en la patología incluyen, por ejemplo, modelos murinos de lupus eritematoso sistémico (lupus o SLE; véase, por ejemplo, Kalled y col., 1998, J. Immunol. 160: 2158-2165), artritis (artritis inducida por colágeno, véase, por ejemplo, Durie y col., 1993, Science 261: 1328-1330), esclerosis múltiple (encefalomielitis autoinmunitaria experimental, EAE; véase, por ejemplo, Howard y col., 1999, J. Clin. Invest. 103: 281-290), tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis autoinmunitaria experimental, EAT; véase, por ejemplo, Caryanniotis y col., 1997, Immunology 90: 421-426), colitis (colitis inducida por haptenos; véase, por ejemplo, Stuber y col., 1996, J. Exp. Med. 183: 693-698), aterosclerosis y cardiopatía coronaria (véase, por ejemplo, Mach y col., 1998, Nature 394: 200-203) y rechazo de aloinjerto (véase, por ejemplo, Parker y col., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 92: 9560-9564; Kirk y col., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 94: 8789-8794; Larsen y col., 1996, Nature 381: 434-438 y Blazar y col., 1997, J. Immunol. 158: 29-39).

Los ensayos clínicos realizados con anticuerpos CD40L para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inmunidad humana incluyen estudios en pacientes con lupus (véase, por ejemplo Huang y col., 2002, Arthritis Rheum. 46: 1554-1562). Un ensayo clínico en fase I demostró que el anticuerpo monoclonal anti-CD40L humanizado (IDEC-131) es seguro y bien tolerado en pacientes con lupus (Davis y col., 2001, J. Rheumatol. 28: 95-101). Un estudio en fase II con el anticuerpo IDEC-131 mostró mejoría en síntomas clínicos, pero no se demostró la eficacia del fármaco sobre controles con placebo (Kalunian y col., 2002, Arthritis Rheum. 46: 3251-3258). En un estudio en fase II con el anticuerpo BG9588 contra CD40L, se demostró eficacia clínica, pero el estudio concluyó debido a la aparición de acontecimientos tromboembólicos (Boumpas y col., 2003, Arthritis Rheum. 48: 719-727).

Las patentes de Estados Unidos Nros. 5.474.771 (Lederman y col.) y 5.876.950 (Siadak y col.) divulgan anticuerpos monoclonales murinos específicos para diferentes epítomos de gp39 humano. El documento WO95/06666 (Noelle & Foy) divulga anticuerpos anti-gp39 murinos.

La patente de Estados Unidos N° 6.328.964 (Noelle & Claassen) divulga procedimientos para el tratamiento de la esclerosis múltiple usando anticuerpos específicos contra gp39.

La patente de Estados Unidos N° 5.747.037 (Noelle y col.), y el documento EP0721469B1 (Ledbetter y col.) y su homóloga estadounidense US-5.869.049 divulgan anticuerpos monoclonales (de ratón) dirigidos contra inmunoglobulina humana específicos de gp39. La patente de Estados Unidos N° 5.876.718 (Noelle y col.) divulga procedimientos de inducción de linfocitos T no sensibles a tejidos trasplantados y para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador mediante los anticuerpos monoclonales (de ratón) dirigidos contra gp39. El documento EP0742721B1 (Noelle y col.) divulga procedimientos de inhibición de una respuesta inmunitaria humoral contra un antígeno dependiente de timo que usa anticuerpos monoclonales (de ratón) dirigidos contra gp39. La patente de Estados Unidos N° 6.375.950 describe procedimientos para inducir linfocitos T que no responden a tejidos u órganos del donante en un receptor trasplantado mediante el uso de anticuerpos monoclonales (murino) dirigidos contra gp39.

El documento EP1005372B1 (De Boer y col.) describe procedimientos para la destrucción selectiva de linfocitos T CD40L+ autorreactivos que usan proteínas de fusión anticuerpo monoclonal (de ratón) dirigido contra CD40L-toxina.

La Patente de Estados Unidos N° 6.340.459 (Yellin y col.) describe el uso del anticuerpo monoclonal 5c8 murino dirigido contra gp39 para el tratamiento o prevención de una lesión por reperfusión.

Schuler y col., Transplantation, vol. 77, N° 5, páginas 717-726, 15 de marzo 2004, divulgan anticuerpos anti-CD40L en la prevención de rechazo de aloinjerto.

El documento EP0831906B1 (Claassen y col.) describe procedimientos para el tratamiento de destrucción tisular mediada por linfocitos T en enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple usando anticuerpos monoclonales (de ratón) dirigidos contra gp39. Los anticuerpos usados en estrategias terapéuticas en la técnica anterior han sido anticuerpos bivalentes de origen murino.

Diversos fragmentos de unión a antígeno más pequeños de anticuerpos de origen natural se han identificado después de digestión con proteasa. Estos incluyen, por ejemplo, el "fragmento Fab" (V_L - C_L - C_H1 - V_H), "fragmento Fab'" (un Fab con la región bisagra de cadena pesada) y "fragmento F (ab')₂" (un dímero de fragmentos Fab' unidos por la región bisagra de cadena pesada). Se han usado procedimientos recombinantes para genera fragmentos de unión a antígeno incluso más pequeños, denominados "Fv monocatenario" (fragmento variable) o "scFv", que consiste en V_L y V_H unidos por un enlazante peptídico sintético.

Aunque se sabe que la unidad de unión a antígeno de un anticuerpo de origen natural (por ejemplo, en seres humanos y mayoría del resto de mamíferos) está constituida generalmente por un par de regiones V (V_L / V_H), las especies de camélidos expresan una gran proporción de anticuerpos completamente funcionales muy específicos que no poseen secuencias de cadena ligera. Los anticuerpos de cadena pesada de camélidos se encuentran como homodímeros de una sola cadena pesada, dimerizados mediante sus regiones constantes. Los dominios variables de estos anticuerpos de cadena pesada de camélidos se denominan dominios V_{HH} y conservan la capacidad, cuando se aíslan como fragmentos de cadena V_H , de unirse al antígeno con alta especificidad ((Hamers-Casterman y col., 1993, Nature 363: 446-448; Gahroudi y col., 1997, FEBS Lett. 414: 521-526). También se han identificado dominios V_H sencillos de unión a antígeno a partir de por ejemplo, una biblioteca de genes V_H murinos amplificados a partir de ADN genómico procedente de bazo de ratones inmunizados y expresados en *E. coli* (Ward y col., 1989, Nature 341: 544- 546). Ward y col. denominaron a los dominios V_H sencillos aislados "dAb" para los "anticuerpos de dominio". El término "dAb" denotará en el presente documento un polipéptido (V_H o V_L) de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une específicamente al antígeno. Un "dAb" se une al antígeno independientemente de otros dominios V_H ; sin embargo, según se usa el término en el presente documento, un "dAb" puede estar presente en un homo- o heteromultímero con otros dominios V_H o V_L en el que el resto de dominios no son necesarios para la unión del antígeno mediante el dAb, es decir, en el que el dAb se une al antígeno independientemente de los dominios V_H o V_L adicionales.

Los dominios variables sencillos de anticuerpo, por ejemplo, V_{HH} , son las unidades de anticuerpo de unión a antígeno más pequeñas conocidas. Para su uso en terapia, se prefieren anticuerpos humanos, principalmente debido a que no es posible que produzcan una respuesta inmunitaria cuando se administran a un paciente. Como se ha indicado anteriormente, los dominios V_H no camélidos aislados tienden a ser relativamente insolubles y a menudo se expresan mal. Las comparaciones entre dominios V_{HH} y V_H de los anticuerpos humanos revela diversas diferencias clave en regiones marco conservadas del dominio V_{HH} de camélidos correspondiente a la interfase V_H / V_L de los dominios V_H humanos. La mutación de estos restos de V_H3 humanos para asemejarse más a la secuencia V_{HH} (específicamente Gly 44→Glu, Leu 45→Arg y Trp 47→Gly) se ha realizado para producir dominios V_H humanos "camelizados" que conservan la actividad de unión a antígeno (Davies & Riechmann, 1994, FEBS Lett. 339: 285-290) pero que tienen una expresión y solubilidad mejoradas. (La numeración de los aminoácidos del dominio variable usada en el presente documento coincide con la convención de la numeración de Kabat (Kabat y col., 1991, Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.)) El documento WO 03/035694 (Muyldermans) publica que la mutación Trp 103→Arg mejora la solubilidad de los dominios V_H no camélidos. Davies & Riechmann (1995, Biotechnology N.Y. 13: 475-479) también publican la producción de un

repertorio de dominios V_H humanos camelizados expresados en fagos y una selección de clones que se unen a haptenos con afinidades en el intervalo de 100-400 nM, pero los clones seleccionados para unirse al antígeno de proteína tienen malas afinidades.

Aunque muchos anticuerpos y sus derivados son útiles en diagnóstico y terapia, la farmacocinética ideal de los anticuerpos a menudo no se consigue para una aplicación particular. Para proporcionar mejora en la farmacocinética de moléculas de anticuerpos, la presente invención proporciona polipéptidos de región variable de dominio sencillo que están unidos a polímeros que proporcionan una estabilidad y semivida aumentadas. La unión de moléculas poliméricas (por ejemplo, polietilenglicol; PEG) a proteínas está bien establecida y se ha demostrado que modula los perfiles farmacocinéticos de las proteínas modificadas. Por ejemplo, la modificación de proteínas con PEG se ha demostrado que altera la semivida en circulación *in vivo*, antigenicidad, solubilidad y resistencia a proteólisis de la proteína (Abuchowski y col., J. Biol. Chem. 1977, 252:3578; Nucci y col., Adv. Drug Delivery Reviews 1991, 6: 133; Francis y col., Pharmaceutical Biotechnology Vol. 3 (Borchardt, R. T. ed.); y Stability of Protein Pharmaceuticals: *in vivo* Pathways of Degradation and Strategies for Protein Stabilization 1991 págs. 235-263, Plenum, NY).

La PEGilación tanto específica de sitio como aleatoria de moléculas de proteína es conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Zalipsky y Lee, Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications 1992, págs. 347-370, Plenum, NY; Goodson y Katre, 1990, Bio/Technology, 8:343; Hershfield y col., 1991, PNAS 88:7185). Más específicamente, la PEGilación aleatoria de moléculas de anticuerpo se ha descrito en restos de lisina y derivados tiolados (Ling y Mattiasson, 1983, Immunol. Methods 59: 327; Wilkinson y col., 1987, Immunol. Letters, 15: 17; Kitamura y col., 1991, Cancer Res. 51: 4310; Delgado y col., 1996 Br. J. Cancer, 73: 175; Pedley y col., 1994, Br. J. Cancer, 70: 1126).

Sumario de la invención

La invención se refiere a polipéptidos de anticuerpo que se unen monovalentemente a CD40L y a los usos de los mismos. Debido a la clara importancia de CD40L en la producción de anticuerpos, la interacción CD40/CD40L y sus rutas presentan importantes dianas para el desarrollo de estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades y trastornos que implican respuestas de anticuerpos inapropiadas o excesivas, tales como enfermedades autoinmunitarias. Los polipéptidos de anticuerpos que son monovalentes por unión de CD40L pueden inhibir la actividad de CD40L, incluyendo la unión y activación de CD40 a la superficie de linfocitos B y efectos posteriores, impidiendo al mismo tiempo potenciales efectos no deseables que pueden producirse con los anticuerpos capaces de unión divalente o multivalente de CD40L. Los polipéptidos de anticuerpo monovalentes dirigidos contra CD40L también pueden aplicarse a cualquiera de diversos usos para los cuales también se usan anticuerpos divalentes convencionales, por ejemplo, formación de imágenes y diagnóstico *in vivo*.

En un aspecto, el polipéptido de anticuerpo consiste en o comprende un solo dominio variable de inmunoglobulina que se une específicamente y antagoniza la actividad de CD40L, preferentemente sin agonizar sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L. En otro aspecto, dado que los anticuerpos humanos impedirán la generación de una respuesta inmunitaria contra los anticuerpos cuando se administran a sujetos humanos para el tratamiento o prevención de enfermedades, el polipéptido de anticuerpo es un polipéptido de anticuerpo que se une monovalentemente a CD40L, preferentemente sin agonizar sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.

En resumen entonces, la invención como se define por las reivindicaciones proporciona un polipéptido de anticuerpo, preferentemente un polipéptido de anticuerpo humano, que es monovalente para la unión a CD40L (gp39) y los usos del mismo.

En una realización, el polipéptido de anticuerpo humano se disocia de CD40L humano con una K_d en el intervalo de 50 nM a 20 pM, inclusive, medido por resonancia de plasmón superficial. Por ejemplo, la K_d para CD40L humano puede ser de 25 nM a 20 pM, de 10 nM a 20 pM, de 5 nM a 20 pM, de 1 nM a 20 pM, de 0,5 nM a 20 pM, de 0,1 nM a 20 pM, de 0,1 nM a 50 nM, de 75 pM a 20 pM o incluso de 50 pM a 20 pM.

Salvo que se indique de otra manera, todos los intervalos descritos en el presente documento incluyen los criterios de valoración específicos.

El polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de CD40L a CD40.

En otra realización, la unión del polipéptido de anticuerpo a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o de CD40L.

En otra realización, el polipéptido de anticuerpo humano inhibe la unión de CD40 a CD40L y no agoniza sustancialmente la señalización por CD40.

En otra realización, la unión del polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la fosforilación de JNK en linfocitos T Jurkat.

En otra realización, la unión del polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la secreción de IFN- γ por linfocitos T Jurkat coestimulados con anticuerpo anti-CD3.

5 En otra realización, la presencia del polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo realizado sin la adición de anticuerpos.

El polipéptido de anticuerpo humano comprende un solo dominio variable de inmunoglobulina que se une a CD40L. En una realización preferida, el único dominio variable de inmunoglobulina es un dominio V_H o V_L.

10 En otra realización, el polipéptido de anticuerpo humano está unido a PEG. En una realización, el PEG está unido covalentemente al polipéptido de anticuerpo humano. En una realización preferida, el polipéptido de anticuerpo humano unido a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD. En otra realización preferida, el PEG está unido al polipéptido de anticuerpo en un resto de cisteína o lisina. En otra realización preferida, el tamaño total de PEG es de 20 a 60 kD, inclusive. En otra realización preferida, el polipéptido de anticuerpo humano unido a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.

15 En una realización, el polipéptido de anticuerpo tiene una semivida aumentada *in vivo* con respecto a la misma composición de polipéptido de anticuerpo carente de polietilenglicol.

20 En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada en más del 10 % o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada un 50 % o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada 2X o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada en 50X o más.

En otra realización, el polipéptido de anticuerpo unido a PEG tiene una α -semivida de 0,25 a 6 horas, inclusive. En otra realización, la α -semivida está en un intervalo de 30 minutos a 12 horas, inclusive. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está en un intervalo de 1 a 6 horas.

25 En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada al 10 % o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada al 50 % o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada 2X o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo está aumentada a 50X o más.

30 En otra realización, la composición del polipéptido de anticuerpo tiene una $t\beta$ -semivida de 1 a 170 horas, inclusive. En otra realización, la $t\beta$ -semivida está en el intervalo de 12 a 48 horas, inclusive. En otra realización, la $t\beta$ -semivida está en el intervalo de 12 a 26 horas, inclusive.

35 Además, o como alternativa a los criterios anteriores, la presente invención proporciona una composición que contiene dAb que comprende un ligando de acuerdo con la invención que tiene un valor ABC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg.min/ml o más. En una realización, el extremo inferior del intervalo es 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 o 300 mg.min/ml. Además, o como alternativa, un ligando o composición de acuerdo con la invención tiene una ABC en el intervalo de hasta 600 mg.min/ml. En una realización, el extremo superior del intervalo es 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 o 50 mg.min/ml. Ventajosamente un ligando de acuerdo con la invención tendrá una ABC en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: de 15 a 150 mg.min/ml, de 15 a 100 mg.min/ml, de 15 a 75 mg.min/ml y de 15 a 50 mg.min/ml.

40 En otra realización, los polipéptidos de anticuerpo descritos en el presente documento pueden estar unidos a albúmina de suero humano (HSA), que también tiene el efecto de aumentar la semivida *in vivo* de una molécula. La albúmina de suero humano codifica secuencias que pueden obtenerse por PCR usando cebadores derivados de la secuencia de ADNc disponible en GenBank con el N° de Acceso NM000477. Dichas secuencias codificantes se pueden fusionar a la secuencia codificante para conseguir un polipéptido de anticuerpo dirigido contra CD40L monovalente como se describe en el presente documento, y un experto en la técnica puede expresar la fusión.

En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo humano unido a HSA está aumentada un 10 % o más.

50 En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo humano unido a HSA está en el intervalo de 0,25 horas a 6 horas.

En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo humano unido a HSA está aumentada al 10 % o más.

En otra realización, la t β -semivida de la composición del polipéptido de anticuerpo humano unido a HSA está en el intervalo de 12 a 48 horas.

En otra realización, el polipéptido de anticuerpo humano comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 7-82 y 246-360.

- 5 En otra realización, el polipéptido de anticuerpo humano inhibe la unión de CD40L a CD40 con una CI₅₀ en el intervalo de 20 pM a 1,5 μ M, inclusive; la CI₅₀ para la inhibición de la unión de CD40L a CD40 en cualquier realización descrita en el presente documento se mide preferentemente como se describe en el presente documento en el Ejemplo 6. La CI₅₀ puede estar preferentemente en el intervalo de 20 pM a 1 μ M, de 20 pM a 900 nM, de 20 pM a 800 nM, de 20 pM a 700 nM, de 20 pM a 600 nM, de 20 pM a 500 nM, de 20 pM a 400 nM, de 20 pM a 300 nM, de 20 pM a 200 nM, de 20 pM a 100 nM o de 20 pM a 50 nM. Intervalos adicionales aceptables o preferidos incluyen, por ejemplo, de 50 pM a 1 μ M, de 100 pM a 500 nM, de 125 pM a 250 nM, de 150 pM a 200 nM, de 150 pM a 100 nM y de 200 pM a 50 nM.

- 10 En otra realización, el polipéptido de anticuerpo se fusiona a un segundo polipéptido de anticuerpo que se une a un ligando distinto de CD40L. En una realización preferida, el polipéptido de anticuerpo que se une a un ligando distinto de CD40L se une a un ligando seleccionado del grupo que consiste en HSA, TNF α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3, VLA4, CD80 (B7-1), CD28, CD86 (B7-2) y CTLA-4.

- 15 El polipéptido de anticuerpo humano carece de un dominio Fc. Los límites de un dominio Fc se definen en Kabat y col. (1991, Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.; incorporados en el presente documento por referencia). En la alternativa, un dominio Fc consiste en las regiones CH2-CH3, incluyendo opcionalmente una región bisagra unida al CH2. En una realización preferida, el polipéptido de anticuerpo humano no media la agregación plaquetaria en un ensayo de agregación plaquetaria convencional.

La invención se refiere adicionalmente a un polipéptido de anticuerpo humano que tiene una secuencia de aminoácidos que es un 85 % idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en la SEC ID N°: 7-82 y 246-360, cuyo polipéptido de anticuerpo se une específica y monovalentemente a CD40L.

- 20 La invención se refiere adicionalmente a un polipéptido de unión a antígeno comprendiendo el polipéptido un solo dominio variable de inmunoglobulina que se une específica y monovalentemente a CD40L. Indicado diferencialmente, la invención incluye adicionalmente un polipéptido que comprende un resto que se une específicamente a CD40L, dicho resto consiste en un solo dominio variable de inmunoglobulina.

En una realización, el polipéptido consiste en un solo dominio variable de inmunoglobulina humano.

- 30 En una realización, el polipéptido tiene una K_d para CD40L humano en el intervalo de 50 nM a 20 pM, inclusive, determinado por resonancia de plasmón superficial. Por ejemplo, la K_d para CD40L humano puede ser de 25 nM a 20 pM, de 10 nM a 20 pM, de 5 nM a 20 pM, de 1 nM a 20 pM, de 0,5 nM a 20 pM, de 0,1 nM a 20 pM, de 75 pM a 20 pM o incluso de 50 pM a 20 pM.

En otra realización, el polipéptido inhibe la unión de CD40L a CD40.

- 35 En otra realización, el polipéptido inhibe la unión de CD40 a CD40L y tiene una CI₅₀ en el intervalo de 20 pM a 1,5 μ M, inclusive. Por ejemplo, la CI₅₀ puede estar en el intervalo de 20 pM a 1 μ M, de 20 pM a 900 nM, de 20 pM a 800 nM, de 20 pM a 700 nM, de 20 pM a 600 nM, de 20 pM a 500 nM, de 20 pM a 400 nM, de 20 pM a 300 nM, de 20 pM a 200 nM, de 20 pM a 100 nM o de 20 pM a 50 nM. Otros intervalos aceptables o preferidos incluyen, por ejemplo, de 50 pM a 1 μ M, de 100 pM a 500 nM, de 125 pM a 250 nM, de 150 pM a 200 nM, de 150 pM a 100 nM y de 200 pM a 50 nM.

En otra realización, la unión del polipéptido a CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.

En otra realización, la unión del polipéptido a CD40L no induce sustancialmente la fosforilación de JNK en linfocitos T Jurkat.

- 45 En otra realización, la unión del polipéptido a CD40L no induce sustancialmente la secreción de IFN- γ por linfocitos T Jurkat coestimulados con anticuerpo anti-CD3.

En otra realización, la presencia del polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo carente de polipéptido de anticuerpo.

- 50 En otra realización, el dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio variable de inmunoglobulina sencillo.

En otra realización, el dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio V_H o un dominio V_L.

- En una realización, el polipéptido está unido a PEG. En una realización, el PEG está unido covalentemente. En una realización preferida, el polipéptido de unión a antígeno ligado a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD. En otra realización preferida, el PEG está ligado al polipéptido de unión a antígeno en un resto de cisteína o lisina. En otra realización preferida, el tamaño total de PEG es de 20 a 60 kD, inclusive. En otra realización preferida, el polipéptido de unión a antígeno ligado a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.
- En otra realización, el polipéptido ligado a PEG tiene una semivida aumentada *in vivo* con respecto a la misma composición de polipéptido carente de polietilenglicol ligado. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está aumentada al 10 % o más. En otra realización, la α -semivida en la composición del polipéptido está aumentada al 50 % o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está aumentada a 2X o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X o más. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está aumentada a 50X o más.
- En otra realización, el polipéptido de anticuerpo ligado a PEG tiene una α -semivida de 0,25 a 6 horas, inclusive. En otra realización, la α -semivida está en el intervalo de 30 minutos a 12 horas, inclusive. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está en el intervalo de 1 a 6 horas.
- En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada al 10 % o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada al 50 % o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada a 2X o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada 50X o más.
- En otra realización, la composición del polipéptido de anticuerpo tiene una $t\beta$ -semivida de 1 a 170 horas, inclusive. En otra realización, la $t\beta$ -semivida está en el intervalo de 12 a 48 horas, inclusive. En otra realización, la $t\beta$ -semivida está en el intervalo de 12 a 26 horas, inclusive.
- En otra realización, la composición tiene un valor ABC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg.min/ml o más. En una realización, el extremo inferior del intervalo es 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 o 300 mg.min/ml. Además, o como alternativa, un ligando o composición de acuerdo con la invención tiene una ABC en el intervalo de hasta 600 mg.min/ml. En una realización, el extremo superior del intervalo es 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 o 50 mg.min/ml. Ventajosamente, un ligando de acuerdo con la invención tendrá una ABC en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente: de 15 a 150 mg.min/ml, de 15 a 100 mg.min/ml, de 15 a 75 mg.min/ml y de 15 a 50 mg.min/ml.
- En otra realización, el polipéptido de anticuerpo está ligado a albúmina de suero humana (HSA). En otra realización, el polipéptido de anticuerpo tiene una semivida aumentada *in vivo* con respecto a la misma composición del polipéptido que carece de HSA ligada. En otra realización, el polipéptido de anticuerpo tiene una α -semivida que está aumentada al 10 % o más con respecto a una molécula que carece de HSA ligada. En otra realización, la α -semivida de la composición del polipéptido está en el intervalo de 0,25 minutos a 6 horas. En otra realización, la $t\beta$ -semivida de la composición del polipéptido está aumentada al 10 % o más. En otra realización, la $t\beta$ -semivida está en el intervalo de 12 a 48 horas.
- En otro aspecto, la invención se refiere a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de grupo que consiste en la SEC ID N°: 7-82 y 246-360, cuyo polipéptido se une específica y monovalentemente a CD40L.
- En una realización, el polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina antagoniza la unión de CD40L a CD40.
- En otra realización, el polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina inhibe la unión de CD40 a CD40L y tiene una CI_{50} en el intervalo de 20 pM a 1,5 μ M, inclusive. Por ejemplo, la CI_{50} puede estar en el intervalo de 20 pM a 1 μ M, de 20 pM a 900 nM, de 20 pM a 800 nM, de 20 pM a 700 nM, de 20 pM a 600 nM, de 20 pM a 500 nM, de 20 pM a 400 nM, de 20 pM a 300 nM, de 20 pM a 200 nM, de 20 pM a 100 nM o de 20 pM a 50 nM. Otros intervalos aceptables o preferidos incluyen, por ejemplo, de 50 pM a 1 μ M, de 100 pM a 500 nM, de 125 pM a 250 nM, de 150 pM a 200 nM, de 150 pM a 100 nM y de 200 pM a 50 nM.
- En otra realización, el polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina inhibe la interacción de CD40 con CD40L, pero no agoniza sustancialmente la señalización intracelular por CD40. En una realización preferida, la unión del polipéptido CD40L no induce sustancialmente la fosforilación JNK en linfocitos T Jurkat. En otra realización preferida, la unión del polipéptido a CD40L no induce sustancialmente la secreción de IFN- γ por linfocitos T Jurkat coestimulados con un anticuerpo anti-CD3. En otra realización preferida, la unión del polipéptido de anticuerpo a CD40L no induce sustancialmente la agregación plaquetaria en un ensayo de agregación plaquetaria.
- En otra realización, el polipéptido de unión a antígeno comprende adicionalmente un segundo polipéptido de anticuerpo que se une a un ligando distinto de CD40L. En una realización preferida, el segundo polipéptido de

anticuerpo se une a un ligando seleccionado del grupo que consiste en HSA, $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , CD2, CD4, CD8, CTLA4, LFA1, LFA3 y VLA4.

En una realización, la invención se refiere a un polipéptido de anticuerpo que comprende un dominio variable de inmunoglobulina que se une específica y monovalentemente a CD40L (por ejemplo, un dAb anti-CD40L, FAb, un scFv, un Fv o un Fv unido por enlaces disulfuro), y que comprende una o más regiones marco conservadas que comprenden una secuencia de aminoácidos que es la misma que la secuencia de aminoácidos de una región marco conservada correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana o la secuencia de aminoácidos de uno o más de dichas regiones marco conservadas que en su conjunto comprenden hasta 5 diferencias de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de dicha región marco conservada correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana.

En una realización, las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 del dominio variable anti-CD40L o dAb son las mismas que las secuencias de aminoácidos de las regiones marco conservadas correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 contienen en su conjunto hasta 10 diferencias de aminoácidos con respecto a las secuencias de regiones marco conservadas correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana. En una realización adicional, las secuencias de aminoácidos FW1, FW2 y FW3 del dominio variable anti-CD40L o dAb son las mismas que las secuencias de aminoácidos de las regiones marcos conservadas correspondientes codificadas por segmentos génicos de anticuerpo de la línea germinal humana.

En una realización adicional de lo anterior, el segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana puede seleccionarse del grupo que consiste en DP47, DP45, DP48 y DPK9.

En el presente documento también se describe un procedimiento para antagonizar la unión de CD40 a CD40L en un individuo, comprendiendo el procedimiento administrar un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente como se describe en el presente documento al individuo, en el que el polipéptido antagoniza la unión de CD40 a CD40L en el individuo.

En el presente documento también se describe un procedimiento para antagonizar la actividad de CD40 o CD40L en un individuo, comprendiendo el procedimiento administrar un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente como se describe en el presente documento al individuo, en el que el polipéptido antagoniza la actividad de CD40 o CD40L o ambas.

La invención abarca adicionalmente una composición que comprende una formulación de liberación prolongada que comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente, preferentemente, pero sin limitación, un polipéptido que comprende un solo dominio variable de inmunoglobulina que se une a CD40L. En una realización, el dominio variable de inmunoglobulina sencillo es un dominio variable de inmunoglobulina sencillo de mamífero no humano. En otra realización, el único dominio variable de inmunoglobulina es un dominio variable de inmunoglobulina único humano.

En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno mediado por CD40L en un individuo que necesite dicho tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente, preferentemente una composición que comprende un dominio variable de inmunoglobulina humano sencillo que se une a CD40L. En una realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario.

En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar o prevenir un síntoma de lupus eritematoso sistémico (SLE) en un individuo, comprendiendo el procedimiento administrar un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente a dicho individuo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir un síntoma de SLE. La invención incluye adicionalmente un procedimiento para reducir o aliviar un síntoma de una enfermedad tal como lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, rechazo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto y diabetes, incluyendo diabetes de tipo I insulino dependiente.

La invención se refiere adicionalmente a un polipéptido de anticuerpo que es monovalente para unirse a CD40L, en el que el polipéptido de anticuerpo comprende una región marco universal.

En una realización, la región marco universal comprende una región marco VH seleccionada del grupo que consiste en DP47, DP45 y DP38, y/o la región marco VL es DPK9.

En otra realización, el polipéptido de anticuerpo comprende un sitio de unión de ligando genérico. En otra realización, el sitio de unión de ligando genérico se une a un ligando genérico seleccionado del grupo que consiste en proteína A, proteína L y proteína G.

En otra realización, el polipéptido de anticuerpo comprende un dominio variable que tiene una o más regiones marco que comprenden una secuencia de aminoácidos que es la misma que la secuencia de aminoácidos de una región marco correspondiente codificada por un segmento génico del anticuerpo de línea germinal humana, o las

secuencias de aminoácidos de una o más de las regiones marcos comprenden en su conjunto hasta 5 diferencias de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de la correspondiente región marco codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.

- 5 En otra realización, el polipéptido de anticuerpo comprende un dominio variable, en el que las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 son las mismas que las secuencias de aminoácidos de las regiones marco correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de anticuerpo de FW1, FW2, FW3 y FW4 contienen en su conjunto hasta 10 diferencias de aminoácidos con respecto a las secuencias de aminoácidos de regiones marco correspondientes codificadas por el segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana.
- 10 En otra realización, el polipéptido de anticuerpo comprende un dominio variable de anticuerpo que comprende las regiones FW1, FW2 y FW3, y la secuencia de aminoácidos de dichas FW1, FW2 y FW3 son iguales a las secuencias de aminoácidos de regiones marco correspondientes codificadas por segmentos génicos de anticuerpo de la línea germinal humana. En otra realización, los segmentos génicos de anticuerpo de la línea germinal humana se seleccionan del grupo que consiste en DP47, DP45, DP48 y DPK9.
- 15 La invención se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, en el que el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia que es al menos 80 % homóloga a la secuencia de DOM8-24. En una realización, el polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en 25 o menos
- 20 posiciones de aminoácidos, 20 o menos posiciones de aminoácidos, 15 o menos posiciones de aminoácidos, 10 o menos posiciones de aminoácidos, 5 o menos posiciones de aminoácidos, 2 o menos posiciones de aminoácidos o tan solo en una posición de aminoácido. En una realización adicional, el polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo es al menos 80 % homólogo a la secuencia de DOM8-24, por ejemplo, al menos 85 % homólogo, al menos 90 % homólogo, al menos 95 % homólogo, y hasta e incluyendo 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homólogo.
- 25 La invención se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, en el que el polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24, o tiene una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24, o tiene una secuencia CDR3 que es al menos
- 30 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24.
- La invención también se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de un anticuerpo que se une a CD40L, en el que el dAb tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga con la secuencia de CDR1 de DOM8-24 y tiene una secuencia CDR2 que es
- 35 al menos 50 % homóloga con la secuencia CDR2 de DOM8-24.
- La invención también se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, en el que el dAb tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga con la secuencia CDR2 de DOM8-24 y tiene una secuencia
- 40 CDR3 que es al menos 50 % homóloga con la secuencia CDR3 de DOM8-24.
- La invención también se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, en el que el dAb tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24 y tiene una secuencia CDR3 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24.
- 45 La invención también se refiere a un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, en el que el dAb tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia de aminoácidos de DOM8-24, o difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24 y tiene una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24 y tiene una secuencia CDR3 que es al menos
- 50 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24.
- En una realización, el polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo que se une a CD40L, si no es idéntico en secuencia a la de DOM8-24, difiere de la secuencia de aminoácidos de DOM8-24 en 25 o menos posiciones de aminoácidos, 20 o menos posiciones de aminoácidos, 15 o menos posiciones de aminoácidos, 10 o menos
- 55 posiciones de aminoácidos, 5 o menos posiciones de aminoácidos, 2 o menos posiciones de aminoácidos o tan solo una posición de aminoácido.
- La invención también se refiere a un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24;

- un antagonista que tiene una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24;
- un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR3 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24;
- 5 un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24 y una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24;
- un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24 y una secuencia CDR3 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24;
- un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24 y una secuencia CDR3 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24; y
- 10 un antagonista de CD40L que tiene una secuencia CDR1 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR1 de DOM8-24 y una secuencia CDR2 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR2 de DOM8-24 y una secuencia CDR3 que es al menos 50 % homóloga a la secuencia CDR3 de DOM8-24;
- En una realización, el antagonista de CD40L inhibe la unión de CD40 a CD40L, y/o inhibe una actividad de CD40 y/o CD40L, y/o da como resultado una agregación plaquetaria no superior al 25 % en un ensayo de agregación plaquetaria. En una realización, el antagonista da como resultado una agregación plaquetaria del 25 % o menor, 20 % o menor, 15 % o menor, 10 % o menor, 5 % o menor y tan pequeño como una agregación plaquetaria de cero.
- 15 La invención también se refiere a un ligando específico doble que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene una especificidad de unión a un primer antígeno y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de unión a un segundo antígeno, en el que el primer antígeno es CD40L y la unión del segundo dominio variable sencillo al segundo antígeno actúa aumentando la semivida del ligando *in vivo*. En una realización, el ligando específico doble es una inmunoglobulina IgG tetracatenaria.
- 20 En una realización, la IgG tetracatenaria comprende dos ligandos específicos duales, siendo dichos ligandos específicos duales diferentes en sus dominios variables.
- La invención también se refiere a un ligando específico doble que comprende un dAb de CD40L dirigido contra inmunoglobulina y un dAb dirigido contra albúmina sérica humanas.
- 25 En una realización, los dAb son dominios V_{HH} de camélido.
- En una realización, el ligando específico doble, bien (i) el primer y segundo dominios variables de inmunoglobulina son dominios variables de cadena pesada; o (ii) el primer y el segundo dominio variable de inmunoglobulina son dominios variables de cadena ligera.
- 30 En una realización, el ligando se proporciona como una inmunoglobulina de IgG que comprende cuatro dominios variables sencillos de cadena pesada o cuatro dominios variables sencillos de cadena ligera. La cadena pesada puede comprender dominios V_{HH} de camélido.
- En una realización adicional del ligando específico doble, el primer y segundo dominio se unen independientemente, de tal manera que el ligando específico doble puede unirse simultáneamente tanto al primer como al segundo antígeno.
- 35 En una realización del ligando específico doble, el primer dominio variable sencillo tiene una constante de disociación (K_d) de 1×10^{-8} M o menor para CD40L humano, y una constante de velocidad K_{off} de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor, determinado por resonancia de plasmón superficial.
- En una realización del ligando específico doble, el segundo dominio variable sencillo es específico de albúmina de suero (AS) y tiene una constante de disociación (K_d) de 1 nM a 500 μM para AS, determinada por resonancia de plasmón superficial.
- 40 En una realización adicional, el segundo dominio se une a AS en un ensayo de unión a ligando convencional con una CI50 de 1 nM a 500 μM . El segundo dominio variable sencillo puede ser específico de AS y comprende la secuencia de aminoácidos de MSA-16 o una secuencia que es al menos 80 % homóloga a la misma. Como alternativa, el segundo dominio variable sencillo puede ser específico de AS y comprende la secuencia de aminoácidos de MSA-26 o una secuencia que es al menos 80 % homóloga a la misma.
- 45 En una realización del ligando específico doble, el dominio variable o dAb dirigido contra CD40L comprende una región marco universal. El dominio variable o dAb dirigido contra CD40L puede también comprender una región marco V_H seleccionada del grupo que consiste en DP47, DP45 y DP38; o una región marco V_L que es DPK9. En una realización adicional, el ligando específico doble o dAb puede comprender un sitio de unión para un ligando genérico.
- 50

En una realización, el sitio de unión de ligando genérico se selecciona del grupo que consiste en el sitio de unión de proteína A, proteína L y proteína G.

5 En una realización del ligando específico doble, el dominio variable o dAb dirigido contra CD40L comprende una o más regiones marco que comprenden una secuencia de aminoácidos que es igual a la secuencia de aminoácidos de una región marco correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana, o la secuencia de aminoácidos de uno o más de dichas regiones marco comprenden en su conjunto hasta 5 diferencias de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos de dicha región marco correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana.

10 En una realización, las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 del dominio variable anti-CD40L o dAb son iguales a las secuencias de aminoácidos de las regiones marco correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 contienen en su conjunto hasta 10 diferencias de aminoácidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos de regiones marco correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.

15 En una realización, las secuencias de aminoácidos de dichas FW1, FW2 y FW3 del dominio variable anti-CD40L o dAb son iguales a las secuencias de aminoácidos de regiones marco correspondientes codificadas por segmentos génicos de anticuerpos de la línea germinal humana. Los segmentos génicos de anticuerpo de la línea germinal humana se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en DP47, DP45, DP48 y DPK9.

20 En el presente documento también se describe un procedimiento para producir un ligando específico doble como se describe en el presente documento que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene una especificidad de unión para CD40L y un segundo dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene una especificidad de unión para una proteína que aumenta la semivida del ligando *in vivo*, comprendiendo el procedimiento las etapas de: seleccionar un primer dominio variable por su capacidad de unirse a CD40L; seleccionar un segundo dominio variable por su capacidad de unirse a dicha proteína; combinar los dominios variables; y seleccionar el ligando por su capacidad de unirse a CD40L y dicha proteína.

25 En una realización, el primer dominio variable se selecciona para unirse a CD40L en ausencia de un dominio variable complementario.

30 En el presente documento también se describe un ácido nucleico que codifica un ligando específico doble descrito en el presente documento. El ácido nucleico puede comprender la secuencia de ácido nucleico de MSA-16 o una secuencia que es al menos 80 % homóloga a la misma, o como alternativa puede comprender, la secuencia de ácido nucleico de MSA-26 o una secuencia que es al menos 70 % homóloga a la misma. El ácido nucleico puede incorporarse en un vector, que puede incorporarse en una célula hospedadora.

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un ligando específico doble como se describe en el presente documento y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también se refiere a un monómero dAb específico de CD40L, cuyo monómero tiene una constante de disociación (K_d) de 1×10^{-8} M o menor para CD40L y una constante de velocidad de K_{off} de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En una realización, el monómero dAb específico de CD40L tiene una constante de disociación (K_d) de 1×10^{-7} M o menor, determinada por resonancia de plasmón superficial.

40 En una realización, el monómero dAb tiene especificidad de unión para CD40L con una constante de disociación (K_d) de 1×10^{-8} M o menor, determinada por resonancia de plasmón superficial. En una realización, el monómero dAb tiene especificidad de unión para CD40L con una constante de disociación (K_d) de 50 nM a 20 pM, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En una realización, el monómero inhibe la unión de CD40 a CD40L con una CI_{50} de 50 nM o menor.

45 En una realización adicional, el monómero dAb tiene especificidad de unión para CD40L con una constante de velocidad K_{off} de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menor, $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menor, $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o menor, o $1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ o menor, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En una realización, el monómero dAb neutraliza a CD40L en un ensayo convencional con una DN_{50} de 50 nM o menor.

50 La invención también se refiere a un ligando específico doble que comprende un primer y un segundo dominio variable de cadena sencilla pesada, o un primer y segundo dominio variable sencillo de cadena ligera, en el que el primer dominio variable es un monómero dAb dirigido contra CD40L.

En una realización, el segundo dominio variable tiene especificidad de unión para un antígeno distinto de CD40L.

- En una realización adicional, el segundo dominio variable tiene especificidad de unión para un antígeno seleccionado del grupo que consiste en receptor de EPO, ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrofina-1, EGF, receptor de EGF, ENa-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, EpoR, FGF-ácido, FGF-básico, factor de crecimiento de fibroblastos 10, ligando FLT3, Fractalquina (CX3C), GDNF, G-CSF, GM-CSF, GF-b1, insulina, IFN-g, IGF-I, IGF-II, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inhibina a, Inhibina b, IP-10, factor de crecimiento de queratinocitos 2 (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Limfotactina, sustancia inhibidora mulleriana, factor inhibidor de colonias de monocitos, proteína atrayente de monocitos, M-CSF, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MIG, MIP-1a, MIP-1b, MIP-3a, MIP-3b, MIP-4, factor inhibidor progenitor mieloide 1 (MPL-1), NAP-2, Neurturina, factor de crecimiento nervioso, b-NGF, NT-3, NT-4, Oncostatina M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1a, DFG1b SCF, SCGF, factor de células madre, (SCF), TARC, TGF-a, TGF-b, TGF-b2, TGF-b3, factor de necrosis tumoral (TNF), TNF-a, TNF-b, receptor I de TNF, receptor II de TNF, TNIL-1, TPO, VEGF, receptor 1 de VEGF, receptor 2 de VEGF, receptor 3 de VEGF, GCP-2, GRO/MGSA, GRO-b, GRO-g, HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3, HER 4, sitio de reconocimiento de TACE, TNF BP-1, TNF BP-II y un antígeno divulgado en el Anexo 2 o 3.
- 15 La invención también incluye un polipéptido de anticuerpo que antagoniza o inhibe la unión de DOM8-24 a CD40L, o un polipéptido de anticuerpo que se une al mismo epítipo de CD40L al que se une DOM8-24.
- La invención también incluye un ligando específico doble que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene una especificidad de unión para un primer antígeno y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de unión por un segundo antígeno, en el que el primer antígeno es CD40L y el segundo dominio variable sencillo es un antígeno de superficie de células que expresan antígeno o un antígeno de superficie de linfocitos T. El antígeno de superficie de la célula que expresa el antígeno se puede seleccionar de uno del grupo que consiste en antígenos de superficie de células dendríticas, antígenos de superficie de macrófagos activados, antígenos de superficie de linfocitos B activados, antígenos de superficie de la ruta de señal coestimuladora y MHC.
- En una realización, el MHC es de clase II, y la clase II puede ser alfa o beta.
- 25 El antígeno de superficie de Células que expresan el antígeno se puede seleccionar del grupo que consiste en CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3; CD70, ligando de molécula coestimuladora inducible (ICOSL), OX40L, CD80, CD86, VHEM (mediador de entrada del virus del herpes) y LIGHT, pero es preferentemente uno de CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69 o CD3.
- 30 El antígeno de superficie es preferentemente un antígeno de superficie del gen B7 tal como B7-2 o B7-1.

Definiciones:

- Como se usa en el presente documento, el término "humano" cuando se aplica a un polipéptido de anticuerpo o a un dominio variable de inmunoglobulina significa que el polipéptido tiene una secuencia derivada de una inmunoglobulina humana. Una secuencia "deriva de" una secuencia codificante de inmunoglobulina humana cuando la secuencia está: a) aislada de un individuo humano o de células o de una línea celular de un individuo humano; b) aislada de una biblioteca de secuencias génicas de anticuerpo humano clonadas (o una biblioteca de secuencias de dominio V de anticuerpo humano); o c) cuando se usa una secuencia génica de anticuerpo humano clonada (o una secuencia de región V humana clonada (incluyendo, por ejemplo, un segmento del gen V de la línea germinal)) para generar una o más secuencias diversificadas que se seleccionan después para unirse a un antígeno diana deseado.
- 40 El término "humano" como se aplica en el presente documento para un polipéptido de anticuerpo o para un dominio variable de inmunoglobulina *no* incluye una inmunoglobulina de otra especie, por ejemplo, ratón, camello, etc., que se ha "humanizado" a través del injerto de secuencias de región constante humana en un polipéptido de anticuerpo (es decir, reemplazando regiones constantes no humanas por regiones constantes humanas) o a través del injerto de regiones marco de la región V humana en un dominio variable de inmunoglobulina procedente de un mamífero no humano (es decir, reemplazando regiones marco no humanas de un dominio V por regiones marco humanas).

Como mínimo, un dominio variable humano tiene al menos 85 % de similitud de aminoácidos (incluyendo, por ejemplo, el 87 %, 90 %, 93 %, 95 %, 97 %, 99 % o similitud mayor) con una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina humana de origen natural.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "dominio" se refiere a una estructura de proteína plegada que conserva su estructura terciaria independientemente del resto de la proteína. Generalmente, los dominios son responsables de propiedades de proteínas funcionales individuales y en muchos casos pueden añadirse, eliminarse o transferirse a otras proteínas sin pérdida de función del resto de la proteína y/o del dominio.

- La expresión "dominio variable de inmunoglobulina sencillo" se refiere a un dominio polipeptídico plegado que comprende una secuencia característica de dominios variables de inmunoglobulina y que se une específicamente a un antígeno (por ejemplo, con una constante de disociación de 500 nM o inferior). Por lo tanto, un "dominio variable de inmunoglobulina sencillo" incluye dominios variables de anticuerpo completo así como dominios variables modificados, por ejemplo en el que uno o más bucles se han reemplazado por secuencias que no son características de los dominios variables de anticuerpo o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o que comprenden

extensiones en los extremos N o C, así como fragmentos plegados de dominios variables que conservan una constante de disociación de 500 nM o menor (por ejemplo, 450 nM o menor, 400 nM o menor, 350 nM o menor, 300 nM o menor, 250 nM o menor, 200 nM o menor, 150 nM o menor, 100 nM o menor) y la especificidad del antígeno diana del dominio de longitud completa. Cuando sea necesario o en caso de cualquier duda, la convención de numeración y límites indicados por Kabat y col. (1991, indicado anteriormente) puede aplicarse a los dominios constantes y variables de inmunoglobulina indicados en el presente documento.

Un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo como se usa en el presente documento se refiere a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo de mamífero, preferentemente ser humano, pero también incluye los dAb de V_{HH} de roedor (por ejemplo, como se divulga en el documento WO00/29004) o camélido. Los dAb de camélido son polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo que derivan de especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario y guanaco, y comprenden anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera: las moléculas V_{HH} son aproximadamente 10x menores que las moléculas de IgG, y como polipéptidos sencillos, son muy estables, resistentes a condiciones de temperatura y pH extremos. Además, los polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo de camélido son resistentes a la acción de proteasas. Se describen anticuerpos de camélidos por ejemplo en las Patentes de Estados Unidos N° 5.759.808; 5.800.988; 5.840.526; 5.874.541; 6.005.079; y 6.015.695, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento en su totalidad. Los polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo V_{HH} de camélido útiles de acuerdo con la invención incluyen una clase de polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo de camélido que tienen secuencias similares a humanas en el que la clase se caracteriza porque los dominios V_{HH} contienen un aminoácido del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, metionina, serina, treonina, asparagina o glutamina en la posición 45, tal como por ejemplo L45, y que adicionalmente comprende un triptófano en la posición 103 de acuerdo con la numeración de Kabat. Los polipéptidos V_{HH} de camélido humanizados se describen, por ejemplo, en el documento WO04/041862. Un experto en la materia entenderá que los polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo de camélido de origen natural pueden modificarse de acuerdo con lo que se indica en el documento WO04/041862 (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos en las posiciones 45 y 103) para generar polipéptidos V_{HH} de camélido humanizados. También se incluyen en la presente invención polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpos que son V_{HH} de tiburón nodriza. Los dAb de tiburón nodriza son polipéptidos de dominio variable sencillo de anticuerpo derivados del tiburón nodriza, que comprende anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera: los dAb V_{HH} de tiburón nodriza. V_{HH} se describen por ejemplo en Greenberg y col. (Nature 374 páginas 168-173 1995) y en el documento U.S. 20050043519.

La expresión "polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo" abarca no solo un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo aislado, sino también polipéptidos más grandes que comprenden un monómero de una secuencia polipeptídica de dominio variable de inmunoglobulina sencillo. Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es equivalente a un "polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo" que es el término que se usa en el presente documento. Con respecto a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo, la unión al antígeno, por ejemplo, CD40L, está mediada por el dominio V de inmunoglobulina sencillo sin la necesidad de un dominio V complementario.

De acuerdo con la invención, se entiende que las expresiones "polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo", "dominio variable sencillo de anticuerpo", "dominio variable de anticuerpo sencillo" y "dominio variable de inmunoglobulina sencillo" son equivalentes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "secuencia característica de dominios variables de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que es homóloga, para 20 o más, 25 o más, 30 o más, 35 o más, 40 o más, 45 o más o incluso 50 o más aminoácidos contiguos, de una secuencia compuesta por una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina.

También forman parte de la invención las secuencias similares o/u homólogas (por ejemplo al menos con una identidad de secuencia de 70 %) a las secuencias divulgadas en el presente documento. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia para los aminoácidos puede ser de aproximadamente 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o mayor. Para el ácido nucleico, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o mayor. Como alternativa, existe identidad sustancial cuando los segmentos de ácido nucleico se hibriden en condiciones de hibridación selectivas (por ejemplo, condiciones de hibridación muy rigurosas), con el complemento de la cadena. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura.

Como se usa en el presente documento, los términos "homología" o "similitud" se refieren al grado con el cual dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos se asemejan estructuralmente entre sí. Como se usa en el presente documento, "similitud" de secuencia es una medida del grado en el cual las secuencias de aminoácidos comparten restos de aminoácidos similares en posiciones correspondientes en un alineamiento de secuencias. Los aminoácidos son similares entre sí cuando sus cadenas laterales son similares. Específicamente, "similitud" abarca aminoácidos que son sustituciones conservativas entre sí. Una sustitución "conservativa" es cualquier sustitución que tenga una puntuación positiva en la matriz de sustitución blosum62 (Hentikoff y Hentikoff, 1992, Proc. Natl.

Acad. Sci. Estados Unidos 89: 10915-10919). Cuando se indica que la "secuencia A es n % similar a la secuencia B" esto significa que el n % de las posiciones de un alineamiento global óptimo entre las secuencias A y B consiste en aminoácidos idénticos o sustituciones conservativas. Los alineamientos globales óptimos pueden realizarse usando los siguientes parámetros en el algoritmo de alineamiento de Needleman-Wunsch:

5 Para polipéptidos:

Matriz de sustitución: blosum62.

Función de puntuación por hueco: -A -B*LG, en la que A=11 (penalización por hueco), B=1 (penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud del hueco.

Para secuencias de nucleótidos:

10 Matriz de sustitución: 10 para coincidencias, 0 para falta de coincidencia.

Función de puntuación por hueco: -A -B*LG en la que A=50 (penalización por hueco), B=3 (penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud de hueco.

Las sustituciones conservativas típicas se encuentran entre Met, Val, Leu y Ile; entre Ser y Thr; entre los restos Asp, Glu y Asn; entre los restos Gln, Lys y Arg; o restos aromáticos Phe y Tyr.

15 Como se usa en el presente documento, dos secuencias son "homólogas" o "similares" entre sí cuando tienen una similitud de secuencia de al menos 70 %, 80 % u 85% entre sí incluyendo, por ejemplo, una similitud de secuencia del 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o incluso 100 %, cuando se alinean usando bien el algoritmo de Needleman-Wunsch o el algoritmo de "secuencias BLAST 2" descrito por Tatusova y Madden, 1999, FEMS Microbiol Lett. 174: 247-250. Cuando las secuencias se alinean usando el "algoritmo de secuencias BLAST 2", la matriz Blosum 62 es la matriz por defecto.

20 Como se usa en el presente documento, los términos "inhibir", "inhibe" e "inhibido" se refieren a una disminución en una actividad medible determinada (por ejemplo, actividad de unión) de al menos un 10 % con respecto a una referencia. Cuando se desea inhibición, dicha inhibición es preferentemente al menos del 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más, hasta e incluyendo el 100 %, es decir, inhibición completa o ausencia de la actividad determinada. Una manera de medir la inhibición de la unión de CD40L a CD40 es como se describe en el Ejemplo 6 del presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibe sustancialmente", se refiere a una disminución en una actividad medible determinada (por ejemplo, la unión de CD40L a CD40) de al menos un 50 % con respecto a una referencia. Por ejemplo, "inhibe sustancialmente" se refiere a una disminución en una actividad medible determinada de al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y hasta e incluyendo 100 % con respecto a una referencia. Como se usa en el presente documento, "inhibir la unión", con referencia a la unión de un polipéptido de anticuerpo que se une a CD40L o la unión de CD40 a CD40L, se refiere a una disminución en la unión de al menos un 10 % con respecto a una referencia. La expresión "inhibe la unión" se refiere preferentemente a una disminución en la unión de al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más, hasta e incluyendo el 100 %.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "activar", "activa" y "activado" se refieren a un aumento en una actividad medible determinada de al menos un 5 % con respecto a una referencia, por ejemplo, al menos 10 %, 25 %, 50 %, 75 % o incluso el 100 %.

40 Como se usa en el presente documento, el término "antagonista" se refiere a un agente que inhibe al menos una actividad mediada por CD40L, inhibe la unión de CD40 a CD40L y/o da como resultado una activación y/o agregación plaquetaria no superior al 25 % en un ensayo de agregación plaquetaria o un ensayo de activación plaquetaria como se describe en el presente documento, y preferentemente resulta en un 25 % o menor de activación y/o agregación plaquetaria, 20 % o menor, 15 % o menor, 10 % o menor, 5 % o menor y tan poco como una activación y/o agregación plaquetaria de cero. Una actividad está "antagonizada" si la actividad (es decir, actividad mediada por CD40L, unión de CD4Q o CD40L, o activación y/o agregación plaquetaria) se reduce al menos un 10 %, y preferentemente al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 % o incluso 100% (es decir, no hay actividad) en presencia, con respecto a la ausencia, de un antagonista. Un antagonista, como se usa el término en el presente documento, comprende preferentemente un dominio variable de inmunoglobulina sencillo que se une monovalentemente a CD40L.

50 Como se usa en el presente documento, el término "agonista" se refiere a un agente que activa al menos una actividad mediada por CD40L, en solitario o cuando se combina con otros coestímulos, con respecto a una referencia. Una actividad está "agonizada" si la actividad está aumentada al menos un 10 %, por ejemplo, 50 %, en presencia, con respecto a la ausencia, de un agonista.

55 Como se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere a una unidad de estructura unida convencionalmente mediante un par V_H/V_L de inmunoglobulina. Los epítipos definen el sitio de unión mínimo para un anticuerpo, y por tanto representan la diana de especificidad de un anticuerpo. En el caso de un dominio variable de inmunoglobulina sencillo, un epítipo representa la unidad de estructura unida por un dominio variable sencillo en aislamiento. Es decir, el sitio de unión se proporciona por un dominio variable de inmunoglobulina sencillo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “liberación prolongada” o expresiones equivalentes “liberación controlada” o “liberación retardada” se refiere a formulaciones farmacológicas que liberan el fármaco activo, tal como un fármaco polipeptídico, durante un periodo de tiempo después de la administración a un individuo. La liberación prolongada de fármacos polipeptídicos, que puede producirse durante un intervalo de tiempo deseado, por ejemplo, minutos, horas, días, semanas o más, dependiendo de la formulación farmacológica, difiere de las formulaciones convencionales en que sustancialmente la unidad de dosificación completa está disponible para la absorción inmediata o distribución inmediata mediante la corriente sanguínea. Las formulaciones de liberación prolongada preferidas resultan en un nivel de circulación de fármaco a partir de una sola administración que se prolonga, por ejemplo, durante 8 horas o más, 12 horas o más, 24 horas o más, 36 horas o más, 48 horas o más, 60 horas o más, 72 horas o más, 84 horas o más, 96 horas o más, o incluso, por ejemplo, durante 1 semana o 2 semanas o más, por ejemplo, 1 mes o más.

Como se usa en el presente documento, una “actividad CD40L” es una actividad que implica o resulta de la unión de CD40L a CD40, e incluye, pero sin limitación la unión de CD40 (ensayada, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6), activación de Jun-N-Quinasa terminal (JNK), la inducción de linfocitos T para producir y segregar citocinas que incluyen, por ejemplo, IL-10, IFN- γ y TNF- α , y en la mediación de activación y/o agregación plaquetaria. Más adelante en el presente documento se proporcionan ensayos de estas actividades.

Como se usa en el presente documento, la expresión “no agoniza sustancialmente” significa que un agente determinado, por ejemplo, un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L, no activa una o más de las actividades de CD40L incluyendo la activación de Jun-N-quinasa terminal (fosforilación) en linfocitos T Jurkat e inducción de la producción o secreción de IFN- γ en linfocitos T Jurkat estimulados con anti-CD3, según la definición del término “activar” proporcionada en el presente documento. Como se usa en el presente documento, “no agoniza sustancialmente” significa que el agente no activa más del 20 % de la actividad que está activada por la unión de CD40 a CD40L, preferentemente el agente no activa más 10 %, 8 %, 5 %, 3 %, o más del 2 % o menos, incluyendo activación cero, de la actividad que se activa por la unión de CD40 a CD40L.

Como se usa en el presente documento, la expresión “polipéptido de anticuerpo” se refiere a un polipéptido que bien es un anticuerpo o bien forma parte de un anticuerpo, modificado o no modificado, que conserva la capacidad de unirse específicamente al antígeno. Por tanto, el término polipéptido de anticuerpo incluye una cadena pesada de unión a antígeno, cadena ligera, dímero de cadena ligera/cadena pesada, fragmento Fab, fragmento F(ab')₂, dAb, o un fragmento Fv, incluyendo un Fv monocatenario (scFv). La frase “polipéptido de anticuerpo” pretende incluir polipéptidos de fusión recombinantes que comprenden una secuencia polipeptídica de anticuerpo que conserva la capacidad para unirse específicamente al antígeno en el contexto de la fusión.

Como se usa en el presente documento, el término “monovalente” significa que un polipéptido de anticuerpo determinado o un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo puede unirse solo a una molécula sencilla de su diana. Los anticuerpos de origen natural son generalmente divalentes, ya que tienen dos brazos de unión a antígeno funcionales, comprendiendo cada uno de ellos un dominio VH y un dominio VL. Cuando el impedimento estérico no supone un problema, un anticuerpo divalente puede unirse a dos moléculas distintas del mismo antígeno. Por otro lado, un anticuerpo “monovalente” tiene la capacidad de unirse a una de dicha molécula de antígeno. Como se usa el término en el presente documento, un anticuerpo “monovalente” también puede comprender más de un sitio de unión a antígeno, por ejemplo, dos sitios de unión a antígeno, pero los sitios de unión deben proceder de antígenos diferentes, de manera que el anticuerpo solo puede unirse a una molécula de CD40L a la vez. El dominio de unión a antígeno de un anticuerpo monovalente puede comprender un dominio VH y un dominio VL, pero preferentemente comprende solo un dominio variable de inmunoglobulina, es decir, un dominio VH o un dominio VL, que tiene la capacidad de unirse a CD40L sin necesidad de un dominio VL o VH correspondiente, respectivamente. Un anticuerpo monovalente carece de la capacidad de reticular moléculas de un antígeno sencillo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “ensayo de agregación plaquetaria convencional” denota el ensayo descrito en la sección incluida más adelante en el presente documento con el título “Ensayo de Agregación Plaquetaria”.

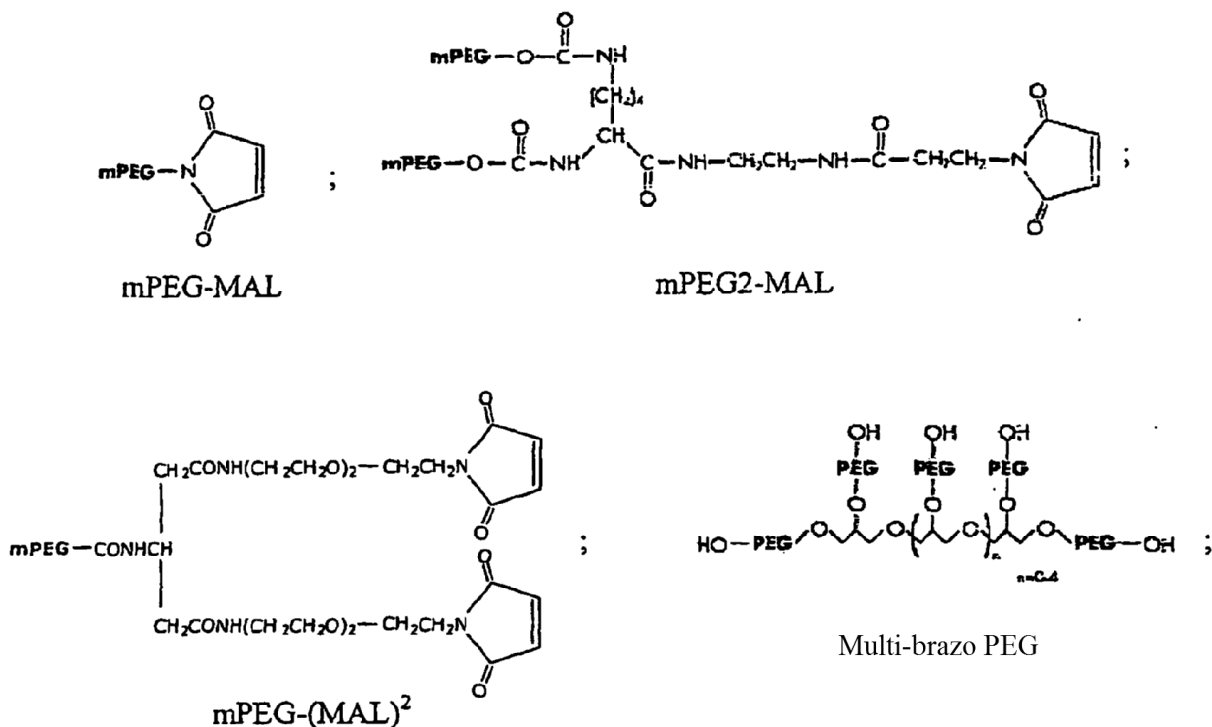
Como se usa en el presente documento, las expresiones “dominio VH” y “dominio VL” se refieren a regiones variables de inmunoglobulina como definen Kabat y col. (citado anteriormente).

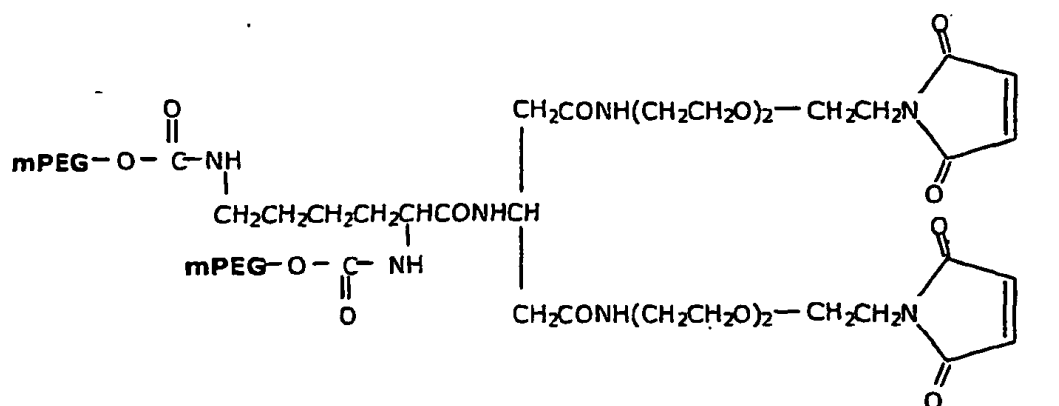
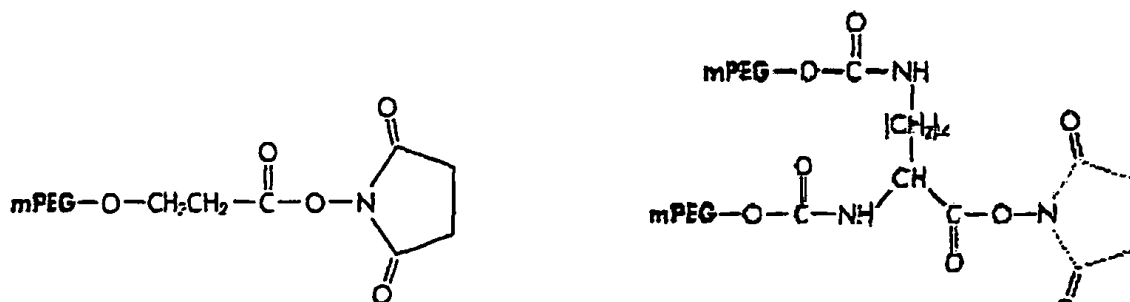
Como se usa en el presente documento, “ligado” se refiere a la unión de un resto polimérico, tal como PEG a un resto de aminoácido de un polipéptido de anticuerpo. La unión de un polímero PEG a un resto de aminoácido de un polipéptido de anticuerpo, por ejemplo, un dAb anti-CD40L, se denomina “PEGilación” y puede realizarse usando varios restos de unión a PEG incluyendo, pero sin limitación éster activo de N-hidroxilsuccinimida (NHS), propionato de succinimidilo (SPA), maleimida (MAL), vinilsulfona (VS) o tiol. Un polímero PEG, u otro polímero, se puede ligar a un polipéptido de anticuerpo en cualquiera de una posición predeterminada, o puede ligarse al azar a la molécula polipeptídica de anticuerpo. Sin embargo, se prefiere que el polímero PEG se ligue a un polipéptido de anticuerpo en una posición predeterminada. Un polímero PEG puede ligarse a cualquier resto en el polipéptido de anticuerpo, sin embargo, se prefiere que el polímero se ligue a cualquiera de lisina o cisteína, que es de lo que se produce de manera natural en el polipéptido de anticuerpo o que se ha modificado por ingeniería genética en el polipéptido de anticuerpo, por ejemplo, por mutagénesis de un resto natural en el polipéptido de anticuerpo a cualquiera de una

cisteína o lisina. La ligadura de PEG también puede mediar a través de un enlazante peptídico unido a un polipéptido de anticuerpo. Es decir, el resto PEG puede unirse a un enlazante peptídico fusionado a un polipéptido de anticuerpo, en el que el enlazante proporciona el sitio, por ejemplo, una cisteína o lisina libre, para la unión a PEG. Como se usa en el presente documento, "ligado" también puede referirse a la extracción de dos o más polipéptidos de anticuerpo, por ejemplo, monómeros dAb, para formar un dímero, trímero, tetrámero u otro multímero. Los monómeros de polipéptido de anticuerpo pueden ligarse para formar un multímero mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica incluyendo pero sin limitación expresión de los monómeros del polipéptido de anticuerpo como una proteína de fusión, la ligadura de dos o más monómeros mediante un enlazante peptídico entre monómeros, o uniendo químicamente los monómeros después de la traducción, bien entre sí directamente, o a través de un enlazante por enlaces disulfuro, o por ligadura a un resto de unión di-, tri-, o multivalente (por ejemplo, un PEG multibrazo). Aunque en el presente documento se contemplan específicamente los multímeros dAb, por ejemplo, en el contexto de construcciones polipeptídicas de anticuerpo multispecíficos o duales, se subraya que, para cualquier construcción polipeptídica de anticuerpo determinada, la construcción debe poder unirse a una molécula de CD40L, es decir, las construcciones pueden tener solo un elemento de unión a CD40L, y no pueden reticularse con CD40L.

Como se usa en el presente documento, "polímero" se refiere a una macromolécula constituida por unidades monoméricas de repetición, y puede hacer referencia a un polímero sintético o de origen natural tal como un polialquileno de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida, un polialquinielino, o un polímero de polioxialquinielino o un polisacárido ramificado o no ramificado. Un "polímero" como se usa en el presente documento se refiere específicamente a un poli(etilenglicol), poli(propilenglicol) o poli(vinilglicol) o poli(alcohol vinílico) de cadena ramificada u opcionalmente sustituido y derivados de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "PEG" o polímero "PEG" se refiere a polietilenglicol y más específicamente puede referirse a una forma derivatizada de PEG, incluyendo, pero sin limitación ésteres activos de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) de PEG tal como propionato de succinimidilo, ésteres activos de benzotriazol, PEG derivatizado con maleimida, vinilsulfonas o grupos tiol. Las formulaciones particulares de PEG pueden incluir PEG-O-CH₂CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-O-CH₂-NHS; PEG-O-CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-S-CH₂CH₂-CO-NHS; PEG-O₂CNH-CH(R)-CO₂-NHS; PEG-NHCO-CH₂CH₂-CO-NHS; y PEG-OCH₂-CO₂-NHS; en la que R es (CH₂)₄ NHCO₂ (mPEG). Los polímeros PEG útiles en la invención pueden ser moléculas lineales, o pueden ser ramificadas en las que los restos PEG múltiples están presentes en un polímero sencillo. Algunas conformaciones PEG particularmente preferidas que son útiles en la invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes:



mPEG2-(MAL)²

mPEG-SPA

mPEG2-NHS

Como se usa en el presente documento, un "reactivo sulfhidrilo selectivo" es un reactivo que es útil para la unión de un polímero PEG a un aminoácido que contiene tiol. Los grupos tiol en el resto aminoácido cisteína son particularmente útiles para la interacción con un agente sulfhidrilo selectivo. Los reactivos sulfhidrilo selectivos que son útiles para dicha unión incluyen, pero sin limitación, maleimida, vinilsulfona y tiol. El uso de reactivos sulfhidrilo selectivos para el acoplamiento a restos de cisteína se conoce en la técnica y puede adaptarse según se necesite de acuerdo con la presente invención (véase por ejemplo, Zalipsky, 1995, Bioconjug. Chem. 6: 150; Greenwald y col., 2000, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 17: 101; Herman y col., 1994, Macromol. Chem. Phys. 195: 203).

La unión de PEG u otro agente, por ejemplo, HSA, a un polipéptido de anticuerpo o a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo como se describe en el presente documento preferentemente no afectará la capacidad del polipéptido para unirse específicamente a CD40L. Es decir, el polipéptido de anticuerpo o polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo ligado a PEG conservará su actividad de unión con respecto a un homólogo no ligado a PEG. Como se usa en el presente documento, "actividad conservada" se refiere a un nivel de actividad de un polipéptido de anticuerpo ligado a PEG que tiene al menos el 10 % del nivel de actividad de un polipéptido de anticuerpo no ligado a PEG, preferentemente de al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % y hasta el 90 %, preferentemente hasta 95 %, 98 %, y hasta 100 % de la actividad de un polipéptido de anticuerpo no ligado a PEG que comprende el mismo dominio o dominios de unión a antígeno. Más específicamente, la actividad de un polipéptido de anticuerpo ligado a PEG comparada con la de un dominio variable de anticuerpo no ligado a PEG debe determinarse en una base molar de polipéptido de anticuerpo; es decir se deben usar en cada intento cantidades equivalentes de moles de cada uno de los polipéptidos de anticuerpo ligados a PEG y no ligados a PEG. Para determinar si un polipéptido de anticuerpo ligado a PEG particular "conserva la actividad", se prefiere que la actividad de un polipéptido de anticuerpo ligado a PEG se compare con la actividad del mismo polipéptido de anticuerpo en ausencia de PEG.

Como se usa en el presente documento, la expresión "semivida *in vivo*" se refiere al tiempo que tarda la concentración de un ligando (por ejemplo un dominio variable de inmunoglobulina sencillo) en suero para reducirse en un 50 %, *in vivo*, por ejemplo debido a la degradación del ligando y/o aclaramiento o secuestro del ligando por mecanismos naturales. Los polipéptidos de anticuerpo CD40L o los polipéptidos de dominio variable de inmunoglobulina sencillo descritos en el presente documento pueden estabilizarse *in vivo* y su semivida puede

aumentarse por unión a moléculas, tales como PEG, que resisten la degradación y/o aclaramiento o secuestro. La semivida de un polipéptido de anticuerpo aumenta si su actividad funcional persiste, *in vivo*, durante un periodo de tiempo mayor que un polipéptido de anticuerpo similar que no está ligado a un polímero PEG. Normalmente, la semivida de un polipéptido de anticuerpo PEGilado está aumentada en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más con respecto a un polipéptido de anticuerpo no PEGilado. Son posibles aumentos en el intervalo de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 20x, 30x, 40x, 50x o más de la semivida. Como alternativa, o además, son posibles aumentos en el intervalo de 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 150x de la semivida. De acuerdo con la invención, un dominio variable sencillo de anticuerpo ligado a PEG tiene una semivida de entre 0,25 y 170 horas, preferentemente entre 1 y 100 horas, más preferentemente entre 30 y 100 horas, y aún más preferentemente entre 50 y 100 horas y hasta 170, 180, 190 y 200 horas o más.

Como se usa en el presente documento, “resistente a degradación” o “resiste a la degradación” con respecto a un monómero o multímero polipeptídico de anticuerpo ligado a PEG u otro polímero significa que el monómero o multímero polipeptídico de anticuerpo ligado a PEG u otro polímero se degrada como máximo el 10 % cuando se expone a pepsina a un pH de 2,0 durante 30 minutos y preferentemente no se degrada en absoluto.

Como se usa en el presente documento, “tamaño hidrodinámico” se refiere al tamaño aparente de una molécula (por ejemplo, una molécula de proteína) basándose en la difusión de la molécula a través de una disolución acuosa. La difusión o movimiento de una proteína a través de la disolución puede procesarse para derivar un tamaño aparente de la proteína, en el que el tamaño lo proporciona el “radio de Stokes” o “radio hidrodinámico” de la partícula de proteína. El “tamaño hidrodinámico” de una proteína depende tanto de la masa como de la forma (conformación), de tal manera que dos proteínas que tienen la misma masa molecular pueden tener diferentes tamaños hidrodinámicos en función de la conformación global de la proteína. El tamaño hidrodinámico se mide, por ejemplo, mediante cromatografía por exclusión de tamaño. El tamaño hidrodinámico de un polipéptido de anticuerpo ligado a PEG, por ejemplo, un dominio variable de inmunoglobulina sencillo, incluyendo multímeros de dominio variable de anticuerpo como se describe en el presente documento), puede estar en el intervalo de 24 kDa a 500 kDa; de 30 a 500 kDa; de 40 a 500 kDa; de 50 a 500 kDa; de 100 a 500 kDa; de 150 a 500 kDa; de 200 a 500 kDa; de 250 a 500 kDa; de 300 a 500 kDa; de 350 a 500 kDa; de 400 a 500 kDa y de 450 a 500 kDa. Preferentemente, el tamaño hidrodinámico de un polipéptido de anticuerpo PEGilado de la invención es de 30 a 40 kDa; de 70 a 80 kDa o de 200 a 300 kDa. Cuando se desea un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo para su uso en aplicaciones de formación de imágenes, el polipéptido debe tener un tamaño hidrodinámico entre 50 y 100 kDa. Como alternativa, cuando se desea un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo para aplicaciones terapéuticas, la preparación polipeptídica debe tener un tamaño hidrodinámico mayor de 200 kDa.

Como se usa en el presente documento, el término “ CI_{50} ” se refiere a la concentración de un inhibidor necesaria para inhibir una actividad determinada en un 50 %. El valor CI_{50} se determina mediante un ensayo de una actividad determinada, por ejemplo, la unión de CD40L a CD40, en presencia de diversas cantidades del inhibidor (por ejemplo, polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente), y representando gráficamente la concentración del inhibidor frente a la actividad a la cual se dirige. La unión de CD40L a CD40 se mide en el presente documento mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. Como alternativa, puede usarse SPR.

Como se usa en el presente documento, el término “fusionado a un polipéptido de anticuerpo” significa que un polipéptido está fusionado a un anticuerpo determinado usando técnicas de ADN recombinante. Por tanto, un anticuerpo “fusionado a” otro polipéptido, por ejemplo, a otro anticuerpo de diferente especificidad de unión, no existe en la naturaleza y se genera a través de medios recombinantes. La expresión “fusionado a un polipéptido de anticuerpo” también incluye la ligadura de un polipéptido a un polipéptido de anticuerpo determinado por ejemplo, a través de enlaces disulfuro u otras ligaduras químicas, donde el polipéptido fusionado no se encuentra fusionado de manera natural al polipéptido de anticuerpo. En la técnica se conocen bien procedimientos químicos y recombinantes para fusionar un polipéptido a otro polipéptido, por ejemplo, a un anticuerpo.

Como se usa en el presente documento, la expresión “dominio Fc” se refiere a las secuencias de la región constante de un anticuerpo que comprenden los dominios constantes CH2 y CH3 delimitados de acuerdo con Kabat y col., citado anteriormente. La parte Fc del polipéptido de cadena pesada tiene la capacidad de autoasociarse, una función que facilita la formación de anticuerpos divalentes. La expresión “carece de un dominio Fc” significa que un polipéptido de anticuerpo determinado carece al menos de la parte de un dominio Fc de inmunoglobulina (tal como se definen dichos dominios de acuerdo con Kabat y col., citado anteriormente) que es suficiente para mediar la dimerización de los polipéptidos de anticuerpo que contienen Fc. La dimerización de los polipéptidos de anticuerpo que contienen Fc se mide, por ejemplo, mediante procedimientos cromatográficos, o mediante resonancia de plasmón superficial. Un polipéptido de anticuerpo que carece de un dominio Fc impide las interacciones entre las plaquetas y Fc y, por lo tanto, impide la inducción de agregación plaquetaria.

Como se usa en el presente documento, “tratar”, “reducir”, “impedir”, o “aliviar” en lo relacionado con un síntoma de enfermedad se refieren a disminuir el síntoma en al menos el 10 % según un parámetro clínicamente medible, o al menos un punto en una escala clínicamente aceptada de gravedad de la enfermedad o del o síntoma. Como se usa en el presente documento, la expresión “síntoma de lupus eritematoso sintético” se refiere a cualquiera de los síntomas clínicamente relevantes del SLE conocidos por un experto en la técnica. Como ejemplos no limitantes se incluyen la acumulación de autoanticuerpos IgG (por ejemplo, contra antígenos nucleares como cromatina, snRNP

(especialmente U1, Sm, Ro/SSA y La/SSB), fosfolípidos y moléculas de superficie celular), anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, glomerulonefritis, vasculitis, artritis y serositis). Una reducción de dichos síntomas es una reducción de al menos el 10 % en un parámetro clínicamente medible, o de al menos un punto en una escala de gravedad de la enfermedad clínicamente aceptada.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión “se une específicamente” se refiere a la unión de un antígeno mediante un dominio variable de inmunoglobulina con una constante de disociación (K_d) de 1 μ M o menor medida por análisis de resonancia de plasmón superficial usando, por ejemplo, un sistema de resonancia de plasmón superficial BIAcore™ y un programa informático de evaluación cinética BIAcore™ (por ejemplo, versión 2.1). La afinidad o K_d para una interacción de unión específica es preferentemente de aproximadamente 500 nM o inferior, más preferentemente de aproximadamente 300 nM o inferior.

10 Como se usa en el presente documento, un “ligando genérico” es un ligando que se une a una proporción sustancial de miembros funcionales en un repertorio determinado, por ejemplo, en una biblioteca de expresión en fago. Por tanto, el mismo ligando genérico puede unirse a muchos miembros del repertorio independientemente de sus especificidades de ligando diana. En general, la presencia de un sitio de unión a ligando genérico funcional indica que el miembro del repertorio se expresa y se pliega correctamente. Por tanto, la unión del ligando genérico a su sitio de unión proporciona un procedimiento para preseleccionar polipéptidos funcionales de un repertorio de polipéptidos. Los ligandos genéricos incluyen, por ejemplo, proteína A, proteína G y proteína L.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión “región marco universal” se refiere a una secuencia marco de anticuerpo sencilla que corresponde a las regiones de un anticuerpo conservadas en la secuencia como define Kabat (citado anteriormente) o que corresponde al repertorio o estructura de inmunoglobulina de la línea germinal humana como definen Chothia y Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196: 910-917. La invención proporciona el uso de una región marco sencilla, o un conjunto de dichas regiones marco sencillas, que se ha descubierto que permite la derivación de prácticamente cualquier especificidad de unión a través de la variación de las regiones hipervariables en solitario.

25 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra análisis en gel de la calidad del CD40L marcado con biotina usado en los procedimientos de exploración descritos en el presente documento. (a) se analizaron 1 μ g de CD40L no biotinilado (Banda 1) y 0,3 mg de CD40L marcado con biotina (Banda 2) en SDS-PAGE y se detectaron mediante Simply Blue Safe-Stain. (b) se detectaron 0,1 μ g de CD40L marcado con biotina (Banda 1) y 0,02 μ g de CD40L marcado con biotina (Banda 2) mediante sondeo por transferencia Western con estreptavidina-HRP 1:5000.

La Figura 2 muestra una representación gráfica de una lectura de ensayo de unión a receptor (RBA, *Receptor Binding Assay*) de respuesta a la dosis que analiza la inhibición de la unión de CD40L a CD40-Fc mediante los dAb DOM-10, -20, -27, -30, -31, -62, -77, titulados en concentración decreciente desde 1 μ M hasta 10 pM. Los dAb DOM-20, -30 y -31 son los más fuertes con valores de CI_{50} de aproximadamente 8 nM.

35 La Figura 3 muestra una representación gráfica de una lectura de ensayo de unión de receptor de respuesta a la dosis que analiza la inhibición de la unión de CD40L a CD40-Fc mediante los dAb DOM-4 y DOM-5, titulados en concentración decreciente desde 1 μ M hasta 500 pM. Los valores de CI_{50} para los dAb DOM-5 y DOM-4 son de aproximadamente 3 nM y 100 nM, respectivamente.

40 La Figura 4 muestra una representación gráfica de una lectura de ensayo de unión a receptor de respuesta a la dosis que analiza la inhibición de la unión de CD40L a CD40-Fc por el dAb DOM-24, titulado en concentración decreciente desde 100 nM hasta 0,5 pM. Los datos se ajustaron a la curva usando el programa informático GraphPad Prism.

45 La Figura 5 muestra la secuencia de la región marco conservada V_H basada en la secuencia de la línea germinal de DP47-JH4b (secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 1; secuencia de nucleótidos, SEC ID N°: 2 —se muestran ambas hebras, de sentido directo y de sentido contrario— La SEC ID N°: 2 es la hebra superior (sentido directo) y la SEC ID N°: 476 es la hebra inferior (sentido contrario). Las HCDR 1-3 se indican mediante un subrayado.

50 La Figura 6 muestra la secuencia de la región marco conservada V_K basada en la secuencia de la línea germinal de DPK9-J κ 1 (secuencia de aminoácidos SEC ID N°: 3; secuencia de nucleótidos SEC ID N°: 4 —se muestran ambas hebras, de sentido directo y de sentido contrario— La SEC ID N°: 4 es la hebra superior (sentido directo) y la SEC ID N°: 477 es la hebra inferior (sentido contrario). Las LCDR 1-3 se indican mediante un subrayado.

La Figura 7 muestra una representación esquemática del ensayo de unión a CD40L usado en el presente documento, por ejemplo, en el Ejemplo 6.

La Figura 8 muestra diversas secuencias codificantes del péptido señal de secreción GAS1.

55 GAS ts: la secuencia de origen natural en levadura. GAS *E. coli*: la secuencia de nucleótidos de acuerdo con el uso óptimo de codones en *E. coli* (Wada y col. 1992 NAR 20 pág. 2111). Líder GAS AT: secuencia de

nucleótidos rica en AT. Todas las secuencias de nucleótidos codifican la misma secuencia de aminoácidos. En amarillo (gris claro en escala de grises) indica los nucleótidos que son similares para todas las secuencias. El color azul (gris oscuro en la escala de grises) indica los nucleótidos que son similares a la secuencia ts. Blanco (blanco en la escala de grises) indica nucleótidos que son diferentes de la secuencia ts (de tipo silvestre)

5 La Figura 9 muestra los resultados de un ensayo de unión a receptor que demuestra la afinidad de DOM8-24cys PEGilado tanto por PEG MAL 30K como por PEG2-MAL 40 K.

La Figura 10 muestra los resultados de un ensayo para evaluar la unión simultánea de un dímero específico doble a HSA y CD40L (barras sombreadas). También se muestra la unión al antígeno BSA control (barras en negrita).

10 La Figura 11 muestra los resultados de un ensayo para evaluar la unión simultánea de un Fab específico doble a HSA y CD40L (barras sombreadas). También se muestra la unión al antígeno de leche en polvo desnatada control (barras en negrita).

15 La Figura 12 muestra los resultados de análisis FACS del efecto inhibitor del DOM-24 monomérico (línea de puntos gris). Las células estimuladas de control se muestran como una línea en negrita y el dAb de control se muestra como una línea de color gris.

La Figura 13 muestra los resultados de análisis FACS del efecto inhibitor del dAb DOM-116 de Vk (línea punteada). Las células estimuladas de control se muestran como una línea en negrita y el dAb de control se muestra como una línea de color gris.

Descripción detallada

20 La invención proporciona polipéptidos de anticuerpo que son monovalentes para su unión a CD40L como se define por las reivindicaciones. La monovalencia para la unión a CD40L elimina la posibilidad de entrecruzamiento que se produce con anticuerpos de la técnica anterior y que desempeña un papel en los efectos secundarios indeseables observada con anticuerpos monoclonales anti-CD40L. Adicionalmente, aunque sin desear limitarse a ningún mecanismo o teoría específicos, dado que los polipéptidos de anticuerpo monovalentes para CD40L no pueden entrecruzarse con CD40L, se elimina la posibilidad de que un CD40L reticulado pueda a su vez reticularse con CD40 de la superficie celular y dar como resultado un agonismo de la actividad de señalización de CD40. Por tanto, en un aspecto preferido, los anticuerpos anti-CD40L divulgados en el presente documento no solo inhiben o antagonizan la unión de CD40L a CD40, tampoco agonizan sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.

30 En un aspecto, los anticuerpos monovalentes para su unión a CD40L son polipéptidos de anticuerpo humanos. Los polipéptidos de anticuerpo humanos pueden administrarse a pacientes humanos evitando en gran medida la respuesta inmunitaria dirigida contra el anticuerpo provocada a menudo por la administración de anticuerpos procedentes de otras especies, por ejemplo, de ratón. Aunque los anticuerpos murinos pueden "humanizarse" injertando dominios constantes humanos en los dominios de unión a antígeno murinos, los anticuerpos humanos como se divulga en el presente documento se producen sin necesidad de realizar una manipulación genética laboriosa y que requiere mucho tiempo de una secuencia de anticuerpo murino.

Polipéptidos de anticuerpo monovalentes:

40 Las cadenas polipeptídicas pesada y ligera de los anticuerpos comprenden regiones variables (V) que participan directamente en interacciones antigénicas, así como regiones constantes (C) que proporcionan soporte estructural y función en interacciones específicas no antigénicas con efectores inmunitarios. El dominio de unión a antígeno de un anticuerpo convencional está formado por dos dominios individuales: un dominio variable de cadena pesada (V_H) y un dominio variable de cadena ligera (V_L : que puede ser uno cualquiera de V_{κ} o V_{λ}). El propio sitio de unión a antígeno está formado por seis bucles polipeptídicos: tres forman el dominio V_H (H1, H2 y H3) y tres forman el dominio V_L (L1, L2 y L3). *In vivo*, se produce un repertorio primario diverso de genes V que codifican los dominios V_H y V_L mediante la redistribución combinatoria de segmentos génicos. Las regiones C incluyen las regiones C de cadena ligera (denominadas regiones CL) y las regiones C de cadena pesada (denominadas regiones C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}). Un anticuerpo de origen natural generalmente comprende dos dominios de unión a antígeno y por lo tanto es divalente.

50 Diversos fragmentos de unión a antígeno más pequeños de anticuerpos de origen natural se han identificado tras digestión con proteasa. Estos incluyen, por ejemplo, el "fragmento Fab" ($V_L - C_L - C_{H1} - V_H$), el "fragmento Fab'" (un Fab con la región bisagra de cadena pesada), y "fragmento F (ab')₂" (un dímero de fragmentos Fab' unidos por la región bisagra de cadena pesada). Se han usado procedimientos recombinantes para generar dichos fragmentos y generar fragmentos de unión a antígeno incluso más pequeños, por ejemplo los denominados como "Fv monocatenario" (fragmento variable) o "scFv", "que consiste en V_L y V_H unidos por un enlazante peptídico sintético (V_L -enlazante- V_H). Los fragmentos Fab, los fragmentos Fab' y los fragmentos scFv son monovalentes para la unión a antígeno, ya que cada uno de ellos comprende solo un dominio de unión a antígeno que comprende un dímero V_H/V_L . Cada uno de los fragmentos de anticuerpo monovalentes más pequeños son los "anticuerpos de dominio" o "dAb" que comprenden solamente un dominio variable de inmunoglobulina sencillo, por ejemplo, V_H o V_L , que se une

específicamente en solitario al antígeno, es decir, sin la necesidad de un dominio V_L o V_H complementario, respectivamente.

El término "dAb" en el presente documento hará referencia a un polipéptido de dominio variable de inmunoglobulina sencillo (V_H o V_L) que se une específicamente al antígeno. Un "dAb" se une a un antígeno independientemente de otros dominios V ; sin embargo, un "dAb" puede estar presente en un homo- o heteromultímero con otros dominios V_H o V_L aunque los otros dominios no son necesarios para la unión entre el antígeno y el dAb; es decir, en el que el dAb se une al antígeno independientemente de los dominios V_H o V_L adicionales. La preparación de los dominios variables de inmunoglobulina sencillos se describe y se ilustran más adelante en el presente documento.

Pueden generarse polipéptidos de anticuerpo monovalentes de varias maneras diferentes. Por ejemplo, la secuencia de ácido nucleico que codifica las cadenas pesada y ligera conocidas por unirse a CD40L se puede manipular para generar diversos polipéptidos de anticuerpo diferentes que son monovalentes para su unión a CD40L. Por tanto, dadas las secuencias que codifican los polipéptidos de cadena pesada y ligera que constituyen un anticuerpo y las metodologías de clonación molecular convencionales, se pueden generar construcciones polipeptídicas de unión a antígeno monovalentes tales como fragmentos Fab, scFv, dAb o incluso anticuerpos biespecíficos (es decir, anticuerpos que comprenden dos restos de unión a antígeno diferentes y pueden por lo tanto unirse a dos antígenos individuales, preferentemente de manera simultánea) que son monovalentes para CD40L.

Por tanto, un medio para generar polipéptidos de anticuerpo monovalentes específicos para CD40L es amplificar y expresar las regiones V_H y V_L de las secuencias génicas de cadena pesada y cadena ligera aisladas, por ejemplo, a partir de un hibridoma (por ejemplo un hibridoma de ratón) que expresa el anticuerpo monoclonal anti-CD40L. Los límites de los dominios V_H o V_L son los definidos por Kabat y col. (1991, citado anteriormente). La información relativa a los límites de los dominios V_H y V_L de los genes de cadena pesada y ligera se usa para diseñar cebadores de PCR que amplifiquen el dominio V a partir de una secuencia codificante de cadena pesada o ligera que codifica un anticuerpo conocido por unirse a CD40L. Los dominios V amplificados se insertan en un vector de expresión adecuado, por ejemplo, pHEN-1 (Hoogenboom y col., 1991, Nucleic Acids Res. 19: 4133- 4137) y se expresan, por ejemplo, como una fusión de V_H y V_L en un scFv u otro formato monovalente adecuado. El polipéptido resultante se criba posteriormente con respecto a la unión monovalente de alta afinidad a CD40L. Para todos los aspectos de la presente invención, el cribado de la unión se realiza como se conoce en la técnica o como se describe más adelante en el presente documento.

Como alternativa, pueden usarse procedimientos de cribado de bibliotecas para identificar proteínas de unión específicas a CD40L monovalentes. La tecnología de expresión en fago (véase, por ejemplo, Smith, 1985, Science 228: 1315; Scott & Smith, 1990, Science 249: 386; McCafferty y col., 1990, Nature 348: 552) proporciona una estrategia para la selección de polipéptidos de anticuerpo que se unen a una diana deseada procedentes de repertorios diversos de gran tamaño de polipéptidos de anticuerpos. Estas bibliotecas de anticuerpo-fago se pueden agrupar en dos categorías: bibliotecas naturales que usan genes V reordenados recogidos de linfocitos B humanos (Marks y col., 1991, J. Mol. Biol., 222: 581; Vaughan y col., 1996, Nature Biotech., 14: 309) o bibliotecas sintéticas donde las secuencias que codifican los segmentos del gen V de la línea germinal u otro polipéptido de anticuerpo se han reordenado *in vitro* (Hoogenboom & Winter, 1992, J. Mol. Biol., 227: 381; Nissim y col., 1994, EMBO J., 13: 692; Griffiths y col., 1994, EMBO J., 13: 3245; De Kruif y col., 1995, J. Mol. Biol., 248: 97) o donde CDR sintéticas se han incorporado a un gen V reordenado sencillo (Barbas y col., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457). Los procedimientos que implican empaquetamientos de expresión genética (por ejemplo, expresión en fago, expresión en polisoma) son muy adecuados para la selección de construcciones de anticuerpos monovalentes específicos de CD40L ya que generalmente expresan solamente fragmentos monovalentes en lugar de anticuerpos completos divalentes, en los empaquetamientos de expresión. Los procedimientos para preparar bibliotecas de expresión en fago que expresan diversos fragmentos de anticuerpo se han descrito en las referencias anteriores. Dichos procedimientos también se describen por ejemplo en la patente de Estados Unidos N° 6.696.245. Los procedimientos descritos en la patente n° 6.696.245 generalmente implican la aleatorización de regiones seleccionadas de regiones que codifican el gen de inmunoglobulina, en particular regiones que codifican V_H y V_L , mientras que se dejan otras regiones sin aleatorizar (véase más adelante). La patente n° 6.696.245 también describe la generación de construcciones scFv que comprenden dominios V_H y V_L individualmente aleatorizados.

El gen V_H se produce mediante la recombinación de tres segmentos génicos, V_H , D y J_H . En seres humanos existen aproximadamente 51 segmentos V_H funcionales (Cook y Tomlinson (1995) Immunol Today 16: 237), 25 segmentos D funcionales (Corbett y col. (1997) J. Mol. Biol. 268: 69) y 6 segmentos J_H funcionales (Ravetch y col. (1981) Cell 27: 583), dependiendo del haplotipo. El segmento V_H codifica la región de la cadena polipeptídica que forma el primer y segundo bucle de unión a antígeno del dominio V_H (H1 y H2), mientras que los segmentos V_H , D y J_H se combinan para formar el tercer bucle de unión a antígeno del dominio V_H (H3).

El gen V_L se produce por la recombinación de solo dos segmentos génicos, V_L y J_L . En seres humanos existen aproximadamente 40 segmentos V_L funcionales (Schäble y Zachau (1993) Biol. Chem. Hoppe-Seyler 374: 1001), 31 segmentos V_L funcionales (Williams y col. (1996) J. Mol. Biol. 264: 220; Kawasaki y col. (1997) Genome Res. 7: 250), 5 segmentos J_L funcionales (Hieter y col. (1982) J. Biol. Chem. 257: 1516) y 4 segmentos J_L funcionales (Vasicek y Leder (1990) J. Exp. Med. 172: 609), dependiendo del haplotipo. El segmento V_L codifica la región de la cadena polipeptídica que forma el primer y segundo bucle de unión a antígeno del dominio V_L (L1 y L2), mientras

que los segmentos V_L y J_L se combinan para formar el tercer bucle de unión a antígeno del dominio V_L (L3). Se cree que los anticuerpos seleccionados a partir de este primer repertorio son lo suficientemente diversos para unirse a casi todos los antígenos con al menos una afinidad moderada. Los anticuerpos de alta afinidad se producen *in vivo* mediante "maduración por afinidad" de los genes reordenados, en la que se generan mutaciones puntuales y se seleccionan por el sistema inmunitario basándose en la unión mejorada.

El análisis de las estructuras y secuencias de anticuerpos ha demostrado que cinco de los seis bucles de unión a antígeno (H1, H2, L1, L2, L3) poseen un número limitado de conformaciones de cadena principal o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901; Chothia y col. (1989) Nature 342: 877). Las conformaciones de cadena principal se determinan por (i) la longitud del bucle de unión a antígeno y (ii) restos particulares o tipos de restos en determinadas posiciones clave en el bucle de unión a antígeno y en la región marco del anticuerpo. Los análisis de las longitudes de bucle y restos clave han permitido la predicción de las conformaciones de cadena principal de H1, H2, L1, L2 y L3 codificadas por la mayoría de la secuencias de anticuerpos humanos (Chothia y col. (1992) J. Mol. Biol. 227: 799; Tomlinson y col. (1995) EMBO J. 14: 4628; Williams y col. (1996) J. Mol. Biol. 264: 220). Aunque la región H3 es mucho más diversa en cuanto a secuencia, longitud y estructura (debido al uso de segmentos D), también forma un número limitado de conformaciones de cadena principal para longitudes de bucle cortas que dependen de la longitud y de la presencia de restos particulares, o tipos de restos, en posiciones clave en el bucle en la región marco del anticuerpo (Martin y col. (1996) J. Mol. Biol. 263: 800; Shirai y col. (1996) FEBS Letters 399: 1).

Aunque en una estrategia, se puede añadir diversidad a repertorios sintéticos en cualquier sitio de las CDR de los diversos bucles de unión a antígeno, esta estrategia da como resultado una mayor proporción de dominios V que no se pliegan correctamente y por lo tanto contribuyen a una menor proporción de moléculas con posibilidad de unirse al antígeno. Una compresión de los restos que contribuyen a la conformación de cadena principal de los bucles de unión a antígeno permite la identificación de restos específicos a diversificar en un repertorio sintético de dominios V_H o V_L . Es decir, la diversidad se introduce mejor en restos que no son esenciales para mantener la conformación de la cadena principal. Como ejemplo, para la diversificación del bucle L2, la estrategia convencional sería diversificar todos los restos de la correspondiente CDR (CDR2) como definen Kabat y col. (1991, citado anteriormente), aproximadamente siete restos. Sin embargo, para L2, se sabe que las posiciones 50 y 53 son diversas en anticuerpos de origen natural y se observa que establecen contacto con el antígeno. La estrategia preferida sería diversificar solo aquellos dos restos en este bucle. Esto representa una mejora significativa en cuanto a la diversidad funcional necesaria para crear una serie de especificidades de unión a antígeno.

Pueden diseñarse ventajosamente bibliotecas de polipéptidos de inmunoglobulina basándose en la conformación de cadena principal de dominio variable predeterminada. Dichas bibliotecas pueden construirse como se describe en la solicitud de patente internacional WO 99/20749. Por tanto, en un aspecto, un polipéptido de anticuerpo comprende la secuencia de aminoácidos de un segmento génico de la región V de la línea germinal humana determinada, por ejemplo, el segmento génico V_H de la línea germinal DP-47, o el segmento génico V_K de la línea germinal DPK9. Dichos polipéptidos de región variable pueden usarse para la producción de scFv o Fab, por ejemplo, un scFv o Fab que comprende (i) un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo (V_H), o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos del segmento V_H de la línea germinal DP-47 y (ii) un dominio variable de cadena ligera de anticuerpo (V_L), o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos del segmento V_K de la línea germinal DPK9. La diversificación de secuencias dentro del contexto de los segmentos génicos de la línea germinal de cadena ligera y pesada seleccionados, por ejemplo, DP-47, DPK 9, DP45, DP38, etc., puede generar un repertorio de diversas secuencias codificantes de inmunoglobulina. Una estrategia para la diversificación se describe más adelante en el contexto de generar una biblioteca de secuencias dAb o scFv diversificadas. Estos polipéptidos de región variable también pueden expresarse como dAb y cribarse con respecto a una alta afinidad para unión a CD40L. El repertorio puede clonarse en o generarse en un vector adecuado para la expresión en fago, por ejemplo, un vector expresión en un bacteriófago filamentoso o lambda y después cribarse con respecto a su unión a un antígeno diana determinado, por ejemplo, CD40L.

Preparación de polipéptidos humanos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina:

Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina es un dominio polipeptídico plegado que comprende secuencias características de dominios variables de inmunoglobulina y que se unen específicamente a un antígeno (por ejemplo, con una constante de disociación de 500 nM o menor), y que se une al antígeno como un dominio variable sencillo; es decir, hay un sitio de unión proporcionado por un dominio variable sencillo de inmunoglobulina sin ningún dominio variable complementario. Por lo tanto un dominio variable sencillo de inmunoglobulina incluye dominios variables de anticuerpo completo así como dominios variables modificados, en los que, por ejemplo, uno o más bucles se han reemplazado por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpo o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o que comprenden extensiones N- o C-terminales, así como fragmentos plegados de dominios variables que conservan una constante de disociación de 500 nM o menor (por ejemplo, 450 nM o menor, 400 nM o menor, 350 nM o menor, 300 nM o menor, 250 nM o menor, 200 nM o menor, 150 nM o menor, 100 nM o menor) y la especificidad antigénica diana del dominio de longitud completa. Preferentemente, un dominio variable sencillo de anticuerpo útil de la invención se selecciona del grupo de V_H y V_L , incluyendo V_{kappa} y V_{lambda} . Los dominios variables sencillos de inmunoglobulina de uso en el presente documento

son preferentemente "humanos" como este término se define en el presente documento.

Preparación de dominios variables sencillos de inmunoglobulina:

Los dominios variables sencillos de inmunoglobulina se preparan de diversas maneras. Para cada una de estas estrategias, pueden aplicarse procedimientos de preparación bien conocidos (por ejemplo, amplificación, mutación, etc.) y de manipulación de secuencias de ácido nucleico.

Un medio de preparación de dominios variables sencillos de inmunoglobulina es amplificar y expresar la región V_H o V_L de un gen de cadena ligera o cadena pesada para un anticuerpo clonado que se sabe que se une al antígeno deseado. Es decir, el dominio V_H o V_L de una región codificante del anticuerpo anti-CD40L conocida puede amplificarse y expresarse como un dominio sencillo (o como una fusión de un dominio sencillo) y evaluar la unión a CD40L. Los límites de los dominios V_H y V_L se establecen por Kabat y col. (1991, citado anteriormente). La información con respecto a los límites de los dominios V_H y V_L de genes de cadena pesada y ligera se usan para diseñar cebadores de la PCR que amplifican el dominio V a partir de una secuencia codificante de cadena pesada o ligera clonada que codifica un anticuerpo que se sabe que se une a CD40L. Los dominios V amplificados se insertan en un vector de expresión adecuado, por ejemplo, pHEN-1 (Hoogenboom y col., 1991, Nucleic Acids Res. 19: 4133-4137) y se expresan, en solitario o como una fusión con otra secuencia polipeptídica.

En una estrategia preferida, se explora un repertorio de dominios V_H o V_L , preferentemente dominios V_H o V_L humanos, por ejemplo, por presentación de fagos, selección contra el antígeno deseado. En la técnica se conocen bien procedimientos para la construcción de bibliotecas de presentación de bacteriófagos y bibliotecas de expresión de fago lambda y se indican, por ejemplo, en: McCafferty y col., 1990, Nature 348: 552; Kang y col., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 88: 4363; Clackson y col., 1991, Nature 352: 624; Lowman y col., 1991, Biochemistry 30: 10832; Burton y col., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 88: 10134; Hoogenboom y col., 1991, Nucleic Acids Res. 19: 4133; Chang y col., 1991, J. Immunol. 147: 3610; Breitling y col., 1991, Gene 104: 147; Marks y col., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581; Barbas y col., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 89: 4457; Hawkins y Winter (1992) J. Immunol., 22: 867; Marks y col. (1992) J. Biol. Chem., 267: 16007; y Lerner y col. (1992) Science, 258: 1313. Las bibliotecas de presentación de fagos Fab se explican, por ejemplo, en el documento U.S. 5.922.545. Las fagotecas de scFv se explican, por ejemplo, en Huston y col., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 85: 5879-5883; Chaudhary y col., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 87: 1066-1070; McCafferty y col., 1990, citado anteriormente; Clackson y col., 1991, citado anteriormente; Marks y col., 1991, citado anteriormente; Chiswell y col., 1992, Trends Biotech. 10: 80; y Marks y col., 1992, citado anteriormente. Se han descrito diversas realizaciones de bibliotecas de scFv presentadas en proteínas de envoltura de bacteriófagos. También se conocen refinamientos de estrategias de presentación de fagos, como se describe, por ejemplo, en los documentos WO96/06213 y WO92/01047 (Medical Research Council y col.) y en el documento WO97/08320 (Morphosys, citado anteriormente).

El repertorio de dominios V_H o V_L puede ser un repertorio de secuencias de inmunoglobulina de origen natural o un repertorio sintético. Un repertorio de origen natural es un repertorio preparado, por ejemplo, a partir de células que expresan inmunoglobulina extraídas de uno o más individuos. Dichos repertorios pueden ser "vírgenes", es decir se preparan, por ejemplo, a partir de células que expresan inmunoglobulina fetal o de recién nacido humano, o pueden reordenarse, es decir, prepararse a partir de, por ejemplo, linfocitos B humanos adultos. Se describen repertorios naturales, por ejemplo, en Marks y col., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581 y Vaughan y col., 1996, Nature Biotech. 14: 309. Si se desea, para esto, los clones identificados a partir de un repertorio natural, o a partir de cualquier repertorio, que se unen al antígeno diana, se someten después a mutagénesis y posterior exploración para producir y seleccionar variantes con características de unión mejoradas.

Los repertorios sintéticos de dominios variables sencillos de inmunoglobulina se preparan introduciendo artificialmente diversidad en un dominio V clonado. Se describen repertorios sintéticos, por ejemplo, en Hoogenboom & Winter, 1992, J. Mol. Biol. 227: 381; Barbas y col., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 89: 4457; Nissim y col., 1994, EMBO J. 13: 692; Griffiths y col., 1994, EMBO J. 13: 3245; DeKriuf y col., 1995, J. Mol. Biol. 248: 97; y en el documento WO 99/20749.

En un aspecto, se preparan repertorios de dominio variable sintéticos en fondos V_H o V_K , basado en secuencias V_H o V_K de la línea germinal diversificada artificialmente. Por ejemplo, el repertorio del dominio V_H puede basarse en segmentos génicos V_H de la línea germinal clonados, V3-23/DP47 (Tomlinson y col., 1992, J. Mol. Biol. 227: 7768) y JH4b. El repertorio del dominio V_K puede basarse, por ejemplo, en segmentos génicos V_K de la línea germinal, O2/012/DPK9 (Cox y col., 1994, Eur. J. Immunol. 24: 827) y J κ 1. La diversidad se introduce en estos u otros segmentos génicos mediante, por ejemplo, mutagénesis por PCR. La diversidad puede introducirse aleatoriamente, por ejemplo, mediante PCR propensa a error (Hawkins, y col., 1992, J. Mol. Biol. 226: 889) o mutagénesis química. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, se prefiere que la introducción de diversidad se dirija a restos particulares. También se prefiere que los restos deseados se dirijan por introducción del codón NNK usando cebadores mutagénicos (usando la nomenclatura de la IUPAC, en la que N = G, A, T o C y K = G o T), que codifica todos los aminoácidos y el codón de terminación TAG. También se usan otros codones que realizan finalidades similares, incluyendo el codón NNN (que conduce a la producción de los codones de terminación adicionales TGA y TAA), el codón DVT ((A/G/T) (A/G/C) T), el codón DVC ((A/G/T) (A/G/C) C), y el codón DVY ((A/G/T) (A/G/C) (C/T)). El codón DVT codifica 22 % de serina y 11 % de tirosina, asparagina, glicina, alanina, aspartato, treonina y cisteína,

que imita más fielmente la distribución de restos de aminoácidos para los sitios de unión a antígeno de anticuerpos humanos naturales. Los repertorios se preparan usando cebadores PCR que tienen el codón o codones degenerados seleccionados en cada sitio a diversificar. En la técnica se conoce bien la mutagénesis por PCR.

En un aspecto, la diversidad se introduce en la secuencia de segmentos génicos V_H de la línea germinal humana V3-23/DP47 (Tomlinson y col., 1992, J. Mol. Biol. 227: 7768) y JH4b usando el codón NNK en los sitios H30, H31, H33, H35, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H97 y H98, correspondientes a diversidad en las CDR 1, 2 y 3, usándose la numeración como se indica en el documento U.S. 6.696.245.

En otro aspecto, la diversidad también se introduce en la secuencia de segmentos génicos V_H de la línea germinal humana V3-23/DP47 y JH4b, por ejemplo, usando el codón NNK en los sitios H30, H31, H33, H35, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H97, H98, H99, H100, H100a y H100b, correspondientes a diversidad en las CDR 1, 2 y 3, usándose la numeración como se indica en el documento U.S. 6.696.245.

En otro aspecto, la diversidad se introduce en la secuencia de segmentos génicos V_K de la línea germinal humana O2/O12/DPK9 y J $_K$ 1, por ejemplo, usando el codón NNK en los sitios L30, L31, L32, L34, L50, L53, L91, L92, L93, L94 y L96, correspondientes a diversidad en las CDR 1, 2 y 3, usándose la numeración como se indica en el documento U.S. 6.696.245.

Los repertorios diversificados se clonan en vectores de presentación de fagos conocidos en la técnica y como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/20749. En general, las moléculas de ácido nucleico y las construcciones vectoriales necesarias para la realización de la presente invención se encuentran disponibles en la técnica y se construyen y manipulan como se expone en manuales de laboratorio convencionales, tales como Sambrook y col. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, USA.

La manipulación de ácidos nucleicos en la presente invención se realiza normalmente en vectores recombinantes. Como se usa en el presente documento, "vector" se refiere a un elemento distinto que se usa para introducir ADN heterólogo en las células para su expresión y/o replicación. Procedimientos de selección o construcción y posterior uso de dichos vectores son bien conocidos por un experto en la técnica. Numerosos vectores se encuentran disponibles al público, incluyendo vectores de plásmidos bacterianos, bacteriófagos, cromosomas artificiales y episomales. Dichos vectores pueden usarse para clonación simple y mutagénesis; como alternativa, como es típico de vectores que llevan miembros del repertorio (o pre-repertorio) de la invención, se emplea un vector de expresión génico. Un vector de uso de acuerdo con la invención se selecciona para alojar una secuencia codificante polipeptídica de un tamaño deseado, normalmente de 0,25 kilobases (kb) a 40 kb de longitud. Una célula huésped adecuada se transforma con el vector después de manipulaciones de clonación *in vitro*. Cada vector contiene diversos componentes funcionales, que generalmente incluyen un sitio de clonación (o "poliengarse"), un origen de replicación y al menos un gen marcador de selección. Si un vector determinado es un vector de expresión, este posee adicionalmente uno o más de los siguientes: elemento potenciador, promotor, terminación de la transcripción y secuencia señal, cada uno de ellos posicionado cerca del sitio de clonación, de tal manera que están unidos operativamente al gen que codifica un miembro del repertorio polipeptídico de acuerdo con la invención.

Ambos vectores de clonación y de expresión generalmente contienen secuencias de ácido nucleico que permiten que el vector se replique en una o más células huésped seleccionadas. Normalmente en vectores de clonación, esta secuencia es una secuencia que permite que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico del huésped e incluye orígenes de replicación o secuencias que se replican de forma autónoma. Dichas secuencias son bien conocidas para diversas bacterias, virus y levaduras. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias Gram negativas, el origen del plásmido de 2 micrómetros es adecuado para levaduras y diversos orígenes virales (por ejemplo, SV 40, adenovirus) son útiles para vectores de clonación en células de mamífero. Generalmente, el origen de replicación no es necesario para vectores de expresión de mamíferos salvo que estos se usen en células de mamífero capaces de replicar altos niveles de ADN, tales como células COS.

Ventajosamente, un vector de clonación o de expresión también contiene un gen de selección, denominado también marcador de selección. Este gen codifica una proteína que es necesaria para la supervivencia o el crecimiento de células huésped transformadas que se desarrollan en un medio de cultivo selectivo. Por lo tanto, las células huésped no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a antibióticos y otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, complementan deficiencias auxotróficas, o aportan nutrientes críticos no disponibles en los medios de cultivo.

Dado que la replicación de vectores de acuerdo con la presente invención se realiza más convenientemente en *E. coli*, se usa un marcador de selección de *E. coli*, por ejemplo, el gen β -lactamasa que confiere resistencia al antibiótico ampicilina. Este puede obtenerse a partir de plásmidos de *E. coli*, tales como pBR322 o un plásmido pUC tal como pUC18 o pUC19.

Los vectores de expresión normalmente contienen un promotor que reconoce el organismo huésped y que está unido operativamente a la secuencia codificante de interés. Dicho promotor puede ser inducible o constitutivo. La

expresión “unido operativamente” se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes descritos están en una relación que los permite actuar de una manera deseada. Una secuencia control “unida operativamente” a una secuencia codificante está ligada de tal manera que la expresión de la secuencia codificante se realiza en condiciones compatibles con las secuencias de control.

- 5 Los promotores adecuados para su uso con huésped de procariotas incluyen, por ejemplo, los sistemas promotores de β -lactamasa y lactosa, fosfatasa alcalina, el sistema promotor de triptófano (trp) y promotores híbridos, tales como el promotor tac. Los promotores para su uso en sistemas bacterianos generalmente también contendrán una secuencia Shine-Dalgarno unida operativamente a la secuencia codificante.

- 10 En bibliotecas o repertorios como se describe en el presente documento, los vectores preferidos son vectores de expresión que permiten la expresión de una secuencia de nucleótidos correspondiente a un miembro de la biblioteca polipeptídica. Por tanto, la selección se realiza mediante propagación y expresión individual de un solo clon que expresa el miembro de la biblioteca polipeptídica o mediante el uso de cualquier sistema de presentación de selección. Como se describe anteriormente, un sistema de presentación de selección preferido usa presentación de bacteriófagos. Por tanto, pueden usarse vectores de fagos o fagémidos. Los vectores preferidos son vectores de fagémidos que tienen un origen de replicación de *E. coli* (para replicación bicatenaria) y también un origen de replicación de fago (para la producción de ADN monocatenario). La manipulación y expresión de dichos vectores es bien conocida en la técnica (Hoogenboom y Winter (1992) citado anteriormente; Nissim y col. (1994) citado anteriormente). En resumen, el vector contiene una β -lactamasa u otro gen marcador de selección que confiere selectividad sobre el fagémido, y un promotor lac aguas arriba de un casete de expresión que consta (desde el extremo N a C terminal) de una secuencia líder pelB (que dirige el polipéptido expresado al espacio periplásmico), un sitio de clonación múltiple (para clonar la versión de nucleótido del miembro de la biblioteca), opcionalmente, una o más etiquetas peptídicas (para la detección), opcionalmente, uno o más codones de terminación TAG y la proteína de fago pIII. En una realización, el vector codifica, en lugar de la secuencia líder pelB, una secuencia líder GAS1 eucariota que sirve para dirigir la secreción del polipéptido de fusión al espacio periplásmico en *E. coli* o al medio en sistemas celulares eucariotas. Usando diversas cepas supresoras y no supresoras de *E. coli* y con la adición de glucosa, isopropilto- β -D-galactósido (IPTG) o un fago auxiliar, tal como VCS M13, el vector puede replicarse como un plásmido sin expresión, producir grandes cantidades solo del miembro de la biblioteca polipeptídica o producir fagos, algunos de los cuales contienen al menos una copia de la fusión polipéptido-pIII en su superficie.

- 30 Un ejemplo de un vector preferido es el vector fagémido pHEN1 (Hoogenboom y col., 1991, Nucl. Acids Res. 19: 4133-4137; la secuencia está disponible, por ejemplo, como SEC ID N°: 7 en el documento WO 03/031611), en el que la producción de la proteína de fusión pIII está bajo el control del promotor LacZ, que está inhibido en presencia de glucosa e inducido con IPTG. Cuando se cultiva en cepas supresoras de *E. coli*, por ejemplo, TG1, la proteína de fusión del gen III se produce y se empaqueta en el fago, mientras que el cultivo en cepas no supresoras, por ejemplo, HB2151, permite la secreción de proteínas de fusión solubles en el periplasma bacteriano y en el medio de cultivo. Dado que la expresión del gen III impide infección posterior con un fago auxiliar, las bacterias que alojan los vectores fagémidos se preparan en presencia de glucosa antes de infección con el fago auxiliar VCSM13 para el rescate de fagos.

- 40 La construcción de vectores de acuerdo con la invención emplea técnicas de ligamiento convencionales. Los vectores aislados o fragmentos de ADN se escinden, se diseñan a medida y vuelven a ligarse en la forma deseada para generar el vector requerido. Si se desea, usando procedimientos convencionales, se realiza un análisis de secuencias para confirmar que en el vector construido están presentes las secuencias correctas. Los expertos en la técnica conocen procedimientos adecuados para la construcción de vectores de expresión, preparación en transcritos *in vitro*, introducción de ADN en células huésped y realización de análisis para evaluar la expresión y función. La presencia de secuencia génica en una muestra se detecta, o su amplificación y/o expresión se cuantifica mediante procedimientos convencionales, tales como análisis de Southern o Northern, transferencia de Western, transferencia puntual de ADN, ARN o proteínas, hibridación *in situ*, inmunocitoquímica o análisis de secuencias de ácidos nucleicos o moléculas de proteína. Los expertos en la técnica contemplarán fácilmente como pueden modificarse estos procedimientos, si se desea.

Exploración de dominios variables sencillos de inmunoglobulina para la unión al antígeno:

- 50 Después de la expresión de un repertorio de dominios variables sencillos de inmunoglobulina sobre la superficie de fagos, la selección se realiza poniendo en contacto el repertorio de fagos con un antígeno diana inmovilizado (por ejemplo CD40L y/o un epítipo unido por DOM8-24), lavando para eliminar los fagos no unidos y propagando el fago unido, denominándose frecuentemente a todo el proceso “selección” (“panning”). Este proceso puede aplicarse a la exploración de dominios variables sencillos de inmunoglobulina así como a otros fragmentos de anticuerpo que pueden expresarse sobre una biblioteca de presentación, por ejemplo, scFv, Fab, etc. Como alternativa, los fagos se preseleccionan para la expresión de variantes de miembros adecuadamente plegados por selección contra a un ligando genérico inmovilizado (por ejemplo, proteína A o proteína L) que solo se une a miembros plegados. Esto tiene la ventaja de reducir la proporción de miembros no funcionales, aumentando de este modo la proporción de miembros que probablemente se unen a un antígeno diana. La preselección con ligandos genéricos se explica en el documento WO 99/20749. La exploración de bibliotecas de anticuerpos de fagos se describe, en líneas generales, por ejemplo, en Harrison y col., 1996, Meth. Enzymol. 267: 83-109.

La exploración se realiza normalmente usando antígenos purificados inmovilizados sobre un soporte sólido, por ejemplo, tubos de plástico o pocillos, o en una matriz de cromatografía, por ejemplo, Sepharose™ (Pharmacia). La exploración o selección también puede realizarse sobre antígenos complejos, tal como en la superficie de células (Marks y col., 1993, BioTechnology 11: 1145; de Kruif y col., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 92: 3938).
 5 Otra alternativa implica la selección por unión de antígeno biotinilado en solución, seguido por captura sobre perlas revestidas con estreptavidina.

En un aspecto preferido, la selección se realiza inmovilizando al antígeno (genérico o específico) en tubos o pocillos en una placa, por ejemplo, tiras de 8 pocillos de inmunotubos MAXISORP™ Nunc. Los pocillos se revisten con 150 µl de antígeno (100 µg/ml en PBS) y se incuban durante una noche. Después, los pocillos se lavan 3 veces con PBS y se bloquean con PBS 400 µl-leche desnatada al 2 % (MPBS al 2 %) a 37 °C durante 2 h. Los pocillos se aclaran 3 veces con PBS y se añade el fago en MPBS al 2 %. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 90 minutos y el líquido, que contiene fagos no unidos, se elimina. Los pocillos se aclaran 10 veces con PBS - tween 20 al 0,1 % y después 10 veces con PBS para eliminar el detergente. Los fagos unidos se eluyen añadiendo 200 µl de trietilamina 100 mM recién preparada, se mezcla bien y se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. Los fagos eluidos se transfieren a un tubo que contiene 100 µl de Tris-HCl 1 M, pH 7,4 y se somete a agitación vortical para neutralizar la trietilamina. Las células huésped de *E. coli* que se crecen exponencialmente (por ejemplo, TG1) se infectan, por ejemplo, con 150 µl de los fagos eluidos incubando durante 30 min a 37 °C. Las células infectadas se centrifugan, se resuspenden en medio reciente y se siembran en placas en agarosa superior. Las placas de fagos se eluyen o recogen en cultivos recientes de células huésped para su propagación para análisis o para rondas posteriores de selección. Se realizan una o más rondas de purificación de placas si fuera necesario para garantizar poblaciones puras de los fagos seleccionados. Harrison y col., 1996, citado anteriormente, describen otras estrategias de exploración.

Después de la identificación de fagos que expresan un dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se une a una diana deseada, si se ha usado un vector fagémido, tal como pHEN1, las proteínas de fusión de dominio variable se producen fácilmente en forma soluble infectando cepas no supresoras de bacterias, por ejemplo, HB2151 que permiten la secreción de la proteína de fusión del gen III soluble. Si un péptido señal de secreción GAS1 está codificado por el vector, el polipéptido de fusión puede segregarse por células eucariotas (por ejemplo, de levadura o de mamífero) o procariotas (por ejemplo, *E. coli*). Como alternativa, la secuencia de dominio V puede subclonarse en un vector de expresión apropiado para producir proteínas solubles de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

Purificación y concentración de dominios sencillos variables de inmunoglobulina:

Los polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina u otros polipéptidos de anticuerpos monovalentes segregados en el espacio periplásmico o en el medio bacteriano se extraen y se purifican de acuerdo con procedimientos conocidos (Harrison y col., 1996, citado anteriormente). Skerra y Pluckthun (1988, Science 240: 1038) y Breitling y col. (1991, Gene 104: 147) describen la extracción de polipéptidos de anticuerpos del periplasma y Better y col. (1988, Science 240: 1041) describen la extracción del sobrenadante de cultivo. Para algunos polipéptidos de anticuerpo, la purificación también puede realizarse por unión a ligandos genéricos, tal como la proteína A o la proteína L. como alternativa, los dominios variables pueden expresarse con una etiqueta peptídica, por ejemplo, las etiquetas Myc, HA o 6X-His, que facilitan la purificación por cromatografía de afinidad.

Si fuera necesario, los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes se concentran mediante cualquiera de los diversos procedimientos bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, ultrafiltración, diafiltración y filtración de flujo tangencial. El proceso de ultrafiltración usa membranas semipermeables y presión para separar especies moleculares basándose en el tamaño y forma. La presión se proporciona por presión de gas o centrifugación. Se dispone ampliamente de productos comerciales de ultrafiltración, por ejemplo de Millipore (Bedford, MA; como ejemplos incluyen los concentradores Centricon™ y Microcon™) y Vivascience (Hannover, Alemania; como ejemplos se incluyen los concentradores Vivaspin™). Por selección de un límite de peso molecular más pequeño que el polipéptido diana (normalmente 1/3 a 1/6 el peso molecular del polipéptido diana, aunque pueden usarse satisfactoriamente diferencias tan pequeñas como 10 kD), el polipéptido se retiene mientras que el disolvente y solutos más pequeños pasan a través de la membrana. Por tanto, un límite de peso molecular de aproximadamente 5 kD es útil para la concentración de polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-CD40L descritos en el presente documento.

La diafiltración, que usa membranas de ultrafiltración con un proceso de "lavado", se usa cuando se desea eliminar o intercambiar la sal o tampón en una preparación polipeptídica. El polipéptido se concentra haciendo pasar el disolvente y solutos más pequeños a través de la membrana, y las sales o tampón restantes se eliminan por dilución del polipéptido retenido con un nuevo tampón o solución salina o agua, según se desee, acompañado por ultrafiltración continuada. En la diafiltración continua, se añade nuevo tampón a la misma velocidad que pasa el filtrado a través de la membrana. Un volumen de diafiltración es el volumen de solución polipeptídica antes de comenzar la diafiltración, usando una diafiltración continua, mayor de 99,5 %, puede eliminarse un soluto completamente permeable por lavado a través de seis volúmenes de diafiltración con el nuevo tampón. Como alternativa, el proceso puede realizarse de una manera discontinua, en el que la muestra se diluye repetidamente y

después se filtra de nuevo a su volumen original para eliminar o intercambiar la sal o tampón y finalmente concentrar el polipéptido. Equipos de diafiltración y metodologías detalladas para su uso se encuentran disponibles, por ejemplo, en Pall Life Sciences (Ann Arbor, MI) y Sartorius AG/ Vivascience (Hannover, Alemania).

La filtración de flujo tangencial (FFT), también conocida como “filtración de flujo cruzado”, también usa membranas de ultrafiltración. El fluido que contiene el polipéptido diana se bombea tangencialmente a lo largo de la superficie de la membrana. La presión hace que una parte del fluido pase a través de la membrana mientras que el polipéptido diana se retiene por encima del filtro. A diferencia de la ultrafiltración convencional, sin embargo, las moléculas retenidas no se acumulan sobre la superficie de la membrana, sino que se transportan a lo largo del flujo tangencial. La solución que no pasa a través del filtro (que contiene el polipéptido diana) puede circular repetidamente a través de la membrana para conseguir el grado de concentración deseado. El equipo para la FFT y metodologías detalladas para su uso se encuentran disponibles, por ejemplo, en Millipore (por ejemplo, el sistema FFT ProFlux M12™ Benchtop y los sistemas Pellicon™), Pall Life Sciences (por ejemplo, el sistema de Filtración de Flujo Tangencial Minim™).

La concentración de proteína se mide de diversas maneras bien conocidas en la técnica. Estas incluyen, por ejemplo, análisis de aminoácidos, absorbancia a 280 nm, los procedimientos de “Bradford” y “Lowry” y SDS-PAGE. El procedimiento más preciso es la hidrólisis total seguido de análisis de aminoácidos por HPLC, después se determina la concentración por comparación con la nueva secuencia del polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina. Aunque este procedimiento es más preciso, es costoso y requiere mucho tiempo. La determinación de proteína midiendo la absorbancia UV a 280 nm es más rápida y mucho menos costosa, aunque es relativamente precisa y se prefiere como un análisis de compromiso sobre el de aminoácidos. La absorbancia a 280 nm se usa para determinar concentraciones de proteína descritas en los Ejemplos descritos en el presente documento.

Los ensayos de proteína de “Bradford” y “Lowry” (Bradford, 1976, Anal. Biochem. 72: 248-254; Lowry y col., 1951, J. Biol. Chem. 193: 265-275) comparan concentraciones de proteínas en muestras con una curva patrón más frecuentemente basándose en albúmina de suero bovino (BSA). Estos procedimientos son menos precisos, tendiendo a subestimar la concentración de dominios variables sencillos de inmunoglobulina. Sin embargo, esta precisión podría mejorarse usando como patrón un polipéptido de dominio sencillo V_H o V_L .

Un procedimiento de ensayo de proteína adicional es el ensayo con ácido bicinconínico descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.839.295 y comercializado por Pierce Biotechnology (Rockford, IL) como “Ensayo de proteína con BCA” (por ejemplo, N° de Catálogo 23227 de Pierce).

El procedimiento con SDS-PAGE usa electroforesis en gel y tinción con Azul de Coomassie en comparación con patrones de concentración conocidos, por ejemplo, cantidades conocidas de un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina. La cuantificación puede realizarse visualmente o por densitometría.

Los polipéptidos de unión a antígeno de dominio variable sencillo de inmunoglobulina humana descritos en el presente documento conservan solubilidad a alta concentración (por ejemplo, 4,8 mg (~400 μ M) en solución acuosa (por ejemplo, PBS), y preferentemente al menos 5 mg/ml (~417 μ M), 10 mg/ml (~833 μ M), 20 mg/ml (~1,7 mM), 25 mg/ml (~2,1 mM), 30 mg/ml (~2,5 mM), 35 mg/ml (~2,9 mM), 40 mg/ml (~3,3 mM), 45 mg/ml (~3,75 mM), 50 mg/ml (~4,2 mM), 55 mg/ml (~4,6 mM), 60 mg/ml (~5,0 mM), 65 mg/ml (~5,4 mM), 70 mg/ml (~5,8 mM), 75 mg/ml (~6,3 mM), 100 mg/ml (~8,33 mM), 150 mg/ml (~12,5 mM), 200 mg/ml (~16,7 mM), 240 mg/ml (~20 mM) o más). Una característica estructural que promueve la alta solubilidad es el tamaño relativamente pequeño de los polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina. Un anticuerpo tetracatenario convencional de longitud completa, por ejemplo, IgG tiene un tamaño de aproximadamente 150 kD. Por otro lado, los dominios variables sencillos de inmunoglobulina, todos con una estructura general que comprenden 4 regiones marco conservadas (FW) y 3 CDR, tienen un tamaño de aproximadamente 12 kD, o menor que 1/10 el tamaño de un anticuerpo convencional. De manera similar, los dominios variables sencillos de inmunoglobulina tienen aproximadamente la mitad del tamaño de una molécula scFv (~26 kD), y aproximadamente una quinta parte del tamaño de una molécula Fab (~60 kD). Se prefiere que el tamaño de una estructura que contenga un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, desvelado en el presente documento, sea de 100 kD o menor, incluyendo estructuras, por ejemplo, de aproximadamente 90 kD o menor, 80 kD o menor, 70 kD o menor, 60 kD o menor, 50 kD o menor, 40 kD o menor, 30 kD o menor 20 kD o menor, e incluyendo aproximadamente 12 kD, o un dominio variable sencillo de inmunoglobulina en aislamiento.

La solubilidad de un polipéptido se determina principalmente por las interacciones de las cadenas laterales de aminoácidos con el disolvente circundante. Las cadenas laterales hidrófobas tienden a localizarse internamente a medida que un polipéptido se pliega, alejadas de las superficies de interacción del polipéptido con el disolvente. A la inversa, los restos hidrófilos tienden a localizarse en las superficies de interacción del polipéptido con el disolvente.

Generalmente, los polipéptidos que tienen una secuencia primaria que permiten que la molécula se pliegue para exponer restos más hidrófilos al medio acuoso son más solubles que los que se pliegan para exponer restos menos hidrófilos en la superficie. Por tanto, la disposición y el número de restos hidrófobos e hidrófilos es un determinante de solubilidad importante. Otros parámetros que determinan la solubilidad del polipéptido incluyen el pH, la temperatura y la fuerza iónica del disolvente. En una práctica común, la solubilidad de los polipéptidos puede

mantenerse o potenciarse mediante la adición de glicerol (por ejemplo ~10 % v/v) a la solución.

Como se ha indicado anteriormente, se han identificado restos de aminoácidos específicos en restos conservados de dominios V_H humanos que varían en los dominios V_H de especies de camélidos, que son generalmente más solubles que los dominios V_H humanos. Estos incluyen, por ejemplo, Gly 44 (Glu en camélidos), Leu 45 (Arg en camélidos) y Trp 47 (Gly en camélidos). El resto de aminoácido 103 de V_H está también implicado en la solubilidad, con una mutación de Trp a Arg que tiene a conferir solubilidad de V_H aumentada.

En aspectos preferidos de la invención, los polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina se basan en el segmento génico V_H de línea germinal DP47 o en el segmento génico V_K de la línea germinal DPK9. Por tanto, estos segmentos génicos de línea germinal son capaces, particularmente cuando se diversifican en localizaciones estructurales seleccionadas descritas en el presente documento, de producir polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina de unión específica que son muy solubles. En particular, las cuatro regiones marco conservadas, que están preferentemente no diversificadas, pueden contribuir a la alta solubilidad de las proteínas resultantes.

Se espera que un dominio variable sencillo de inmunoglobulina humana sea muy homólogo a uno que tenga una solubilidad alta conocida que también tenderá a ser muy soluble. Por tanto, como un medio de predicción o reconocimiento de que un dominio variable sencillo de inmunoglobulina tenga la alta solubilidad indicada en el presente documento, puede compararse la secuencia de un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina con uno o más polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tengan solubilidad conocida. Por tanto, cuando se identifica un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tenga alta afinidad de unión pero solubilidad desconocida, la comparación con su secuencia de aminoácidos con la de uno o más (preferentemente más) polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina humana que se sabe que tienen alta solubilidad (por ejemplo, una secuencia de ADN desvelada en el presente documento) puede permitir la predicción de su solubilidad. Aunque esto no sea un indicador absoluto, cuando hay un alto grado de similitud con una secuencia muy soluble, por ejemplo una similitud del 90-95 % o superior y particularmente cuando hay un alto grado de similitud con respecto a restos de aminoácidos hidrófilos, o restos probablemente expuestos a la interfaz del disolvente, es más probable que un polipéptido de unión recién identificado tendrá una solubilidad similar a la de la secuencia que se sabe que es muy soluble.

También pueden usarse programas informáticos de modelación molecular para predecir la solubilidad de una secuencia polipeptídica con respecto a la de un polipéptido de solubilidad conocida. Por ejemplo, la sustitución o adición de un resto hidrófobo en la superficie expuesta al disolvente, con respecto a una molécula de solubilidad conocida que tiene un resto menos hidrófobo o incluso hidrófilo expuesto en esa posición, se espera que disminuya la solubilidad relativa del polipéptido. De manera similar, se espera que la sustitución o adición de un resto más hidrófilo en dicha localización aumente la solubilidad relativa. Es decir, un cambio en el número neto de restos hidrófilos o hidrófobos localizado en la superficie de la molécula (o en toda la naturaleza hidrófoba o hidrófila de los restos expuestos en superficie) con respecto a un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina con solubilidad conocida puede predecir la solubilidad relativa de un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

Como alternativa o junto con dicha predicción, pueden determinarse límites de solubilidad de un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina simplemente concentrando el polipéptido.

Determinación de afinidad:

Los polipéptidos aislados que contienen polipéptidos de anticuerpo y de dominio variable sencillo de inmunoglobulina, como se describe en el presente documento, tienen preferentemente afinidades (constante de disociación $K_d = K_{off}/K_{on}$) de al menos 500 nM o menor, y preferentemente al menos 400 nM-50 pM, 300 nM-50 pM, 200 nM - 50 pM, y más preferentemente al menos 100 nM - 50 pM, 75 nM - 50 pM, 50 nM - 50 pM, 25 nM - 50 pM, 10 nM - 50 pM, 5 nM - 50 pM, 1 nM-50 pM, 950 pM - 50 pM, 900 pM - 50 pM, 850 pM - 50 pM, 800 pM - 50 pM, 750 pM - 50 pM, 700 pM - 50 pM, 650 pM - 50 pM, 600 pM - 50 pM, 550 pM - 50 pM, 500 pM - 50 pM, 450 pM - 50 pM, 400 pM - 50 pM, 350 pM - 50 pM, 300 pM - 50 pM, 250 pM - 50 pM, 200 pM - 50 pM, 150 pM - 50 pM, 100 pM - 50 pM, 90 pM - 50 pM, 80 pM - 50 pM, 70 pM - 50 pM, 60 pM - 50 pM, o incluso tan solo de 50 pM.

La afinidad de unión a antígeno de un polipéptido de anticuerpo, por ejemplo, un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina u otro polipéptido de anticuerpo monovalente, puede medirse convenientemente mediante SPR usando el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.). En este procedimiento, el antígeno se acopla a la microplaca BIAcore a concentraciones conocidas y se introducen los polipéptidos de dominio variable. La unión específica entre el polipéptido de dominio variable y el antígeno inmovilizado da como resultado una concentración aumentada de proteína en la matriz de la microplaca y un cambio en la señal de SPR. Los cambios en la señal de SPR se registran como unidades de resonancia (UR) y se presentan con respecto al tiempo a lo largo del eje Y de un sensograma. La señal de línea basal se toma solo con disolvente (por ejemplo, PBS) que pasa a través de la microplaca. La diferencia neta entre la señal de línea basal y la señal después de finalizar la inyección del polipéptido de anticuerpo representa el valor de unión de una muestra determinada. Para determinar las constantes de velocidad (K_{off}), de asociación (K_{on}) y disociación (K_d) se usa el programa informático de

evaluación cinética BIAcore (por ejemplo, versión 2.1).

Por tanto, la SPR puede usarse para controlar el antagonismo de la unión de CD40L a CD40 mediante una preparación de anticuerpo anti-CD40L monovalente midiendo el desplazamiento o la inhibición de unión de CD40L a CD40 producido por la preparación de anticuerpo monovalente. La SPR también puede usarse para controlar la dimerización, o preferentemente, la ausencia de dimerización, que se produce mediante la región Fc en preparaciones de anticuerpos como se describe en el presente documento.

La alta afinidad depende de la complementariedad entre una superficie del antígeno y las CDR del anticuerpo o fragmento de anticuerpo. La complementariedad se determina por el tipo y fuerza de las interacciones moleculares posibles entre partes de la diana y la CDR, por ejemplo, las posibles interacciones iónicas, atracciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno u otras interacciones que puedan producirse. La CDR3 tiende a contribuir más a interacciones de unión a antígeno que las CDR 1 y 2, probablemente debido a su tamaño generalmente más grande, que proporciona más oportunidad de interacciones de superficie favorables. (Véase, por ejemplo, Padlan y col., 1994, Mol. Immunol. 31: 169-217; Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 904-917; y Chothia y col., 1985, J. Mol. Biol. 186: 651-663). Una alta afinidad indica emparejamientos entre polipéptido de anticuerpo/antígeno que tienen un alto grado de complementariedad, que está directamente relacionado con las estructuras del dominio variable y la diana.

En un aspecto, un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente, por ejemplo, un dominio variable sencillo de inmunoglobulina está ligado a otro polipéptido de anticuerpo para formar un heterodímero en el que cada polipéptido de anticuerpo individual puede unirse a un antígeno afín diferente. La fusión de polipéptidos de anticuerpo, tales como dominios variables sencillos de inmunoglobulina, como heterodímeros, en el que cada monómero se une a un antígeno diana diferente, puede producir un ligando específico doble capaz, por ejemplo, de formar un puente con los antígenos diana respectivos. Dichos ligandos específicos dobles pueden usarse para dirigir citocinas y otras moléculas que cooperan sinérgicamente en situaciones terapéuticas en el cuerpo de un organismo. Por tanto se proporciona un procedimiento para sinergizar la actividad de dos o más citocinas, que comprende administrar un heterodímero de anticuerpo específico doble capaz de unirse a las dos o más citocinas.

Como ejemplos no limitantes de segundas dianas para polipéptidos de anticuerpos específicos dobles anti-CD40L se incluyen los siguientes: TNF- α ; IL-1; IL-2; IL-4; IL-6; IL-8; IL-12; IL-18; IFN- γ ; CD2; CD4; CD8; CTLA4; LFA1; LFA3; VLA4; CD80, B7-1, CD28, CD86, B7-2 y CTLA-4. En particular, segundas dianas útiles de acuerdo con la invención incluyen CD80, B7-1, CD28, CD86, B7-2 y CTLA-4. Se piensa que estas dianas están implicadas en una ruta coestimuladora crítica para la activación de linfocitos T (denominada, antígenos de ruta de señal coestimuladora). Esta ruta incluye la activación de la molécula CD28 sobre la superficie de linfocitos T. Esta molécula puede recibir una señal coestimuladora suministrada por un ligando sobre linfocitos B u otras CPA. Los ligandos para CD28 incluyen miembros de la familia B7 o antígenos de activación de linfocitos B, tales como B7-1 y/o B7-2 (Freedman, A. S. y col. (1987) J. Immunol. 137, 3260-3267; Freeman, G. J. y col. (1989) J. Immunol. 143, 2714-2722; Freeman, G. J. y col. (1991) J. Exp. Med. 174, 625-631; Freeman, G. J. y col. (1993) Science 262, 909-911; Azuma, M. y col. (1993) Nature 366, 76-79; Freeman, G. J. y col. (1993) J. Exp. Med. 178, 2185-2192). B7-1 y B7-2 son también ligandos para otra molécula, CTLA4, presente sobre la superficie de linfocitos T activados. Por consiguiente, la presente invención contempla que miembros de la ruta de señalización de CD28 puedan ser segundas dianas útiles para los polipéptidos de anticuerpo anti-CD40L de formato específico doble.

Secuencias homólogas:

La invención incluye polipéptidos de anticuerpo anti-CD40L, por ejemplo, clones de dominio variable sencillo de inmunoglobulina de unión a CD40L, y clones con similitud u homología de secuencia sustancial con estos que también se unen al antígeno diana con alta afinidad. Como se usa en el presente documento, una similitud u homología de secuencia "sustancial" es una similitud u homología de al menos 85 %.

Los cálculos de "homología" o de "identidad de secuencia" entre dos secuencias (los términos son equivalentes y en el presente documento se usan indistintamente) se realizan de la siguiente manera. Las secuencias se alinean con fines de comparación óptimos (por ejemplo pueden introducirse huecos en una o en ambas de una primera y una segunda secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico para el alineamiento óptimo y las secuencias no homólogas pueden omitirse para fines de comparación). En una realización preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada para fines de comparación es al menos 30 %, preferentemente al menos 40 %, más preferentemente al menos 50 %, incluso más preferentemente al menos 60 % e incluso más preferentemente al menos 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de la longitud de la secuencia de referencia. Después, se compraran los restos de aminoácidos o nucleótidos en las posiciones de aminoácidos o de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo resto de aminoácido o nucleótido con respecto a la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (como se usa en el presente documento "homología" de aminoácido o ácido nucleico es equivalente a "identidad" de aminoácido o ácido nucleico). El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de huecos y la longitud de cada hueco, que se necesita introducir para el alineamiento óptimo de las dos secuencias.

Como se usa en el presente documento, la "similitud" de secuencia es una medida del grado al cual las secuencias de aminoácidos comparten restos de aminoácidos similares en posiciones correspondientes en un alineamiento de las secuencias. Los aminoácidos son similares entre sí cuando sus cadenas laterales son similares. Específicamente, "similitud" incluye aminoácidos que son sustitutos conservativos entre sí. Una sustitución "conservativa" es cualquier sustitución que tiene una puntuación positiva en la matriz de sustitución blosum62 (Hentikoff y Hentikoff, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos 89: 10915-10919). La expresión "la secuencia A es n % similar a la secuencia B" significa que un n % de las posiciones de un alineamiento global óptimo entre las secuencias A y B consiste en aminoácidos idénticos o sustituciones conservativas. Los alineamientos globales óptimos pueden realizarse usando los siguientes parámetros en el algoritmo de alineamiento de Needleman-Wunsch:

Para polipéptidos:

Matriz de sustitución: blosum62.

Función de puntuación por hueco: -A -B*LG, en la que A=11 (penalización por hueco), B=1 (penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud del hueco.

Para secuencias de nucleótidos:

Matriz de sustitución: 10 para emparejamientos, 0 para emparejamientos erróneos.

Función de puntuación por hueco: -A -B*LG, en la que A=50 (penalización por hueco), B=3 (penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud del hueco.

Las sustituciones conservativas típicas son entre Met, Val, Leu y Ile; entre Ser y Thr; entre los restos Asp, Glu y Asn; entre los restos Gln, Lys y Arg; o restos aromáticos Phe y Tyr. En el cálculo del grado (más frecuentemente como un porcentaje) de similitud entre las dos secuencias polipeptídicas, se considera el número de posiciones en las que se observa identidad o similitud entre restos de aminoácidos correspondientes en las dos secuencias polipeptídicas en relación con las longitudes completas de las dos moléculas que se están comparando.

Como alternativa, el algoritmo BLAST (Herramienta de Búsqueda de Alineamiento Local Básico) se emplea para el alineamiento de secuencias, con valores paramétricos establecidos por defecto. El algoritmo BLAST "BLAST 2 Sequences" se encuentra disponible en la red informática mundial ("www") del National Center for Biotechnology Information ("ncbi"), de la National Library of Medicine ("nlm") of the National Institutes of Health ("nih") del U.S. government ("gov"), en el directorio "/blast/", subdirectorios "bl2seq/bl2.html". Este algoritmo alinea dos secuencias para comparación y lo describen Tatusova y Madden, 1999, FEMS Microbiol Lett. 174: 247-250.

Una medición adicional de homología o similitud es la posibilidad de hibridar en condiciones de hibridación muy rigurosas. Por tanto una primera secuencia codificante de un polipéptido de dominio variable sencillo de inmunoglobulina es sustancialmente similar a una segunda secuencia codificante si la primera secuencia se hibrida con la segunda secuencia (o su complemento) en condiciones de hibridación altamente rigurosas (tales como las descritas por Sambrook y col., Molecular Cloning, Laboratory Manual, Cold Spring, Harbor Laboratory press, Nueva York). La frase "condiciones de hibridación altamente rigurosas" se refiere a la hibridación en 6X SSC a aproximadamente 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0,2X SSC, SDS al 0,1 % a 65 °C. La frase "condiciones de hibridación muy altamente rigurosas" se refiere a una hibridación en fosfato sódico 0,5 M, SDS al 7 % a 65 °C, seguido de uno o más lavados a 0,2X SSC, SDS al 1 % a 65 °C.

Ensayos de actividades de CD40L:

Se prefiere que un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente, como se describe en el presente documento, se una a CD40L aunque no lo haga sustancialmente agonizando la señalización de CD40. La activación de la ruta CD40L/CD40 pone de manifiesto diversos resultados diferentes que pueden medirse para evaluar el efecto de un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente determinado en la actividad de la ruta. Sin embargo, para la evaluación de la función antagonista o agonista de los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes descritos en el presente documento, puede usarse al menos uno de los siguientes ensayos de CD40L:

1) Activación de Quinasa Jun-N-Terminal (JNK):

La estimulación de linfocitos T mediante CD40L induce fuerte activación de JNK. La capacidad de un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente para activar esta ruta de señalización se mide de la siguiente manera. Células Jurkat leucémicas humanas se estimulan con un anticuerpo anti-CD40L agonista de control positivo (2 µg/ml de anticuerpo monoclonal anti-gp39/CD40L humano o de ratón (Pharmingen, San Diego, CA, Estados Unidos) o inmunoglobulinas de hámster o de ratón del mismo isotipo (Dianova, Hamburg, Alemania)), polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente, o un anticuerpo irrelevante de control negativo, como describen Brenner y col., 1997, FEBS Lett. 417: 301-306. Las células se someten a lisis y el extracto se ensaya con respecto a la JNK fosforilada mediante ensayo colorimétrico (por ejemplo, kit de inmunoensayo fosfo-JNK1/2 colorimétrico (EIA) Titerzyme™, de Assay Designs Inc., N° de catálogo 900-106). Un aumento en fosfo-JNK (por ejemplo, del 5 % o más) para las células estimuladas con anti-CD40L sobre las células no estimuladas indica agonismo de la actividad de CD40L por el polipéptido de anticuerpo.

2. Inducción de Secreción de Citocinas:

Se ha mostrado que la coestimulación de linfocitos T con Ab anti-CD3 y CD40L regula positivamente la producción de IL-10, IFN- γ y TNF- α por estas células. La capacidad de un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente para activar esta ruta de señalización se mide de la siguiente manera. Linfocitos T Jurkat leucémicos humanos (o linfocitos T CD4+ recién aislados) se siembran en placas de 96 pocillos que contienen anticuerpo anti-CD3 inmovilizado. Después, las células se cultivan durante 72 horas en presencia de un anticuerpo anti-CD40L agonista de control positivo, CD40L, polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente o un anticuerpo irrelevante de control negativo, como describen Blair y col., 2000, J. Exp. Med. 191: 651- 660. Después el IFN- γ (o IL-10 de TNF- α) se cuantifica en el sobrenadante mediante ELISA de tipo sándwich usando un patrón de IFN-g para generar una curva patrón a partir de la cual puede calcularse la parte restante desconocida. Un aumento en IFN-g (por ejemplo, de 5 % o más) para células estimuladas con anti-CD40L sobre células no estimuladas indica agonismo por el polipéptido de anticuerpo.

3. Ensayo de agregación plaquetaria:

Los anticuerpos anti-CD40L divalentes tienden a producir agregación plaquetaria, que probablemente está asociada con los acontecimientos tromboembólicos observados en ensayos clínicos de anticuerpos anti-CD40L divalentes en la técnica anterior. Los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes, como se describe en el presente documento, preferentemente no median o agonizan sustancialmente la agregación plaquetaria mediada por CD40L. Con respecto a este aspecto, el "ensayo convencional de agregación de plaquetaria" es como se indica a continuación:

Se preparan plaquetas a $2,5 \times 10^5$ /ml y se dejan en agitación en un luminoagregómetro de 500 Ca (o su equivalente, por ejemplo, un Perfilador de Agregación Plaquetaria (BioData, Horsham, PA)). Las plaquetas se activan parcialmente mediante la adición de una dilución en serie de ADP 0,1-10 μ M (el ADP a una concentración 10 μ M induce la agregación y se usa como un control positivo - concentraciones más bajas activan plaquetas pero no inducen agregación). La agregación plaquetaria mediada por CD40L se estimula mediante la adición de anticuerpos monoclonales anti-CD40L (es decir, anticuerpos monoclonales divalentes, disponibles, por ejemplo, en Pharmingen, San Diego, CA, Estados Unidos) o la proteína de fusión CD40/Fc soluble (disponible en R&D Systems). Se deja que la reacción continúe entre 3 y 5 minutos. La estimulación de la agregación plaquetaria por encima de la agregación/activación mínima conseguida solo con ADP se representa frente a la estimulación con la concentración de anti-CD40L o CD40/Fc. El porcentaje de agregación plaquetaria se mide por el cambio en cuanto a la transmitancia luminosa tras la adición del polipéptido de anticuerpo que se está ensayando o péptido de control positivo. Un valor superior al observado para el control negativo que carece de anticuerpo y que representa hasta un 25 % o más del valor de control positivo (anti-CD40L divalente o fusión CD40/Fc) se considera que es indicativo de la inducción de agregación plaquetaria.

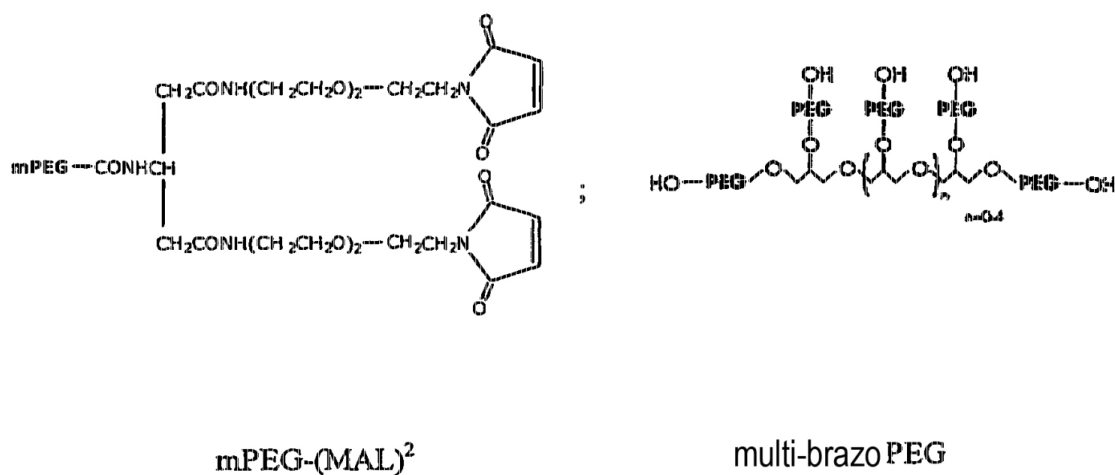
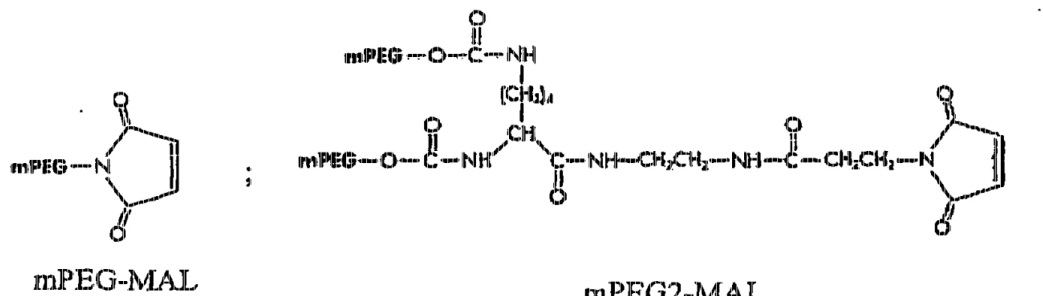
Otros procedimientos para evaluar la agregación y/o activación plaquetaria, incluyendo acontecimientos que preceden la agregación, o que se realizan aguas abajo de agregación plaquetaria, incluyen ensayos que determinan diversos indicadores de activación plaquetaria, y que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la activación plaquetaria (y, por tanto, la actividad de CD40/CD40L) puede determinarse ensayando en plaquetas la expresión de CD62P (por ejemplo, usando anticuerpos anti-CD62P y citometría de flujo), ensayando la formación del conjugado monocito-plaqueta, ensayando el tiempo de cierre plaquetario en condiciones de alta cizalla (por ejemplo, usando un PFA-100, Dade Behring, Newark, DE), y ensayando la liberación de gránulos densos plaquetarios. En la técnica se conocen procedimientos para realizar dichos ensayos y pueden encontrarse, por ejemplo, en Langer y col., 2005 Thromb. Haemost. 93: 1137-46.

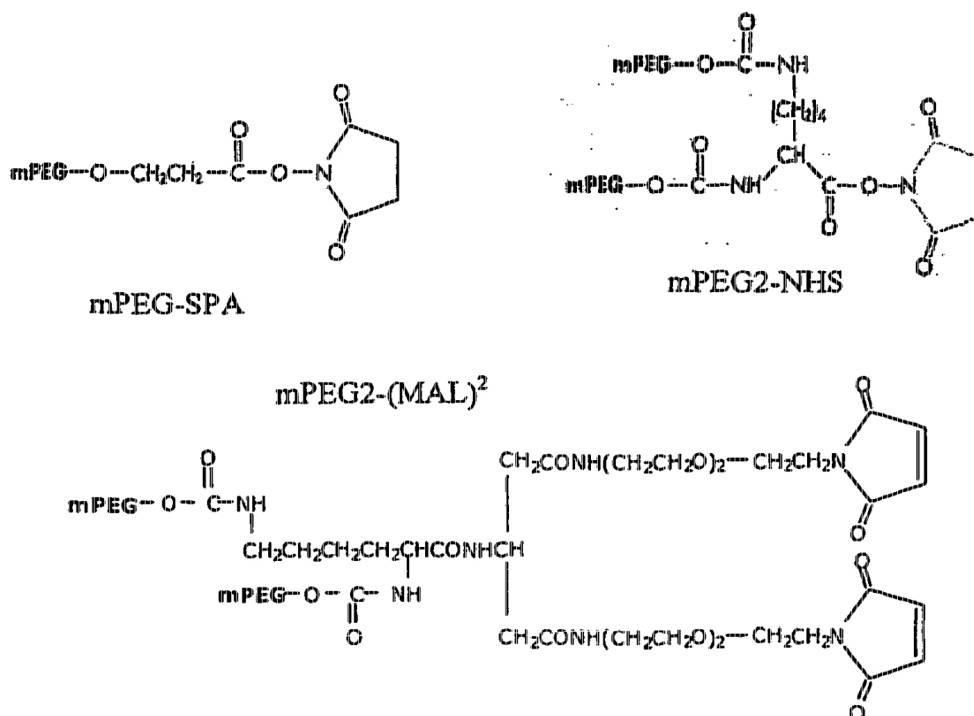
PEGilación de polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes

La presente invención proporciona polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes PEGilados que tienen semivida aumentada y preferentemente también resisten a la degradación sin pérdida de actividad (por ejemplo, afinidad de unión) con respecto a polipéptidos de anticuerpos no PEGilados.

Los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L monovalentes de acuerdo con este aspecto pueden acoplarse, usando procedimientos conocidos en la técnica, con moléculas poliméricas (preferentemente PEG) útiles para conseguir las propiedades de semivida y resistencia a degradación aumentadas incluidas en la presente invención. Los restos poliméricos que pueden usarse en la invención pueden ser sintéticos o de origen natural e incluyen, pero sin limitación, polímeros de polialquileno, polialquilenilo o polioxilquileno de cadena lineal o ramificada, o un polisacárido ramificado o no ramificado tal como un homo- o heteropolisacárido. Como ejemplos preferidos de polímeros sintéticos que pueden usarse en la invención se incluyen poli(etilenglicol) (PEG), poli(propilenglicol) o poli(alcohol vinílico) de cadena lineal o ramificada y formas derivadas o sustituidas de los mismos. Particularmente se prefieren polímeros sustituidos útiles en la invención que incluyen PEG sustituido, incluyendo metoxi (polietilenglicol). Los restos poliméricos de origen natural que pueden usarse de acuerdo con la invención además de o en lugar de PEG incluyen lactosa, amilosa, dextrano o glicógeno, así como derivados de los mismos que podrían reconocer un experto en la técnica. Las formas derivatizadas de las moléculas poliméricas en la invención incluyen, por ejemplo, derivados que tienen restos o grupos reactivos adicionales presentes en su interior para

- 5 permitir la interacción con restos de aminoácidos de los polipéptidos de los dAb descritos en el presente documento. Dichos derivados incluyen ésteres de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) activos, polímeros de succinimidil propionato y agentes reactivos selectivos de sulfhidrilo tales como maleimida, vinil sulfona y tiol. Los polímeros derivatizados particularmente preferidos incluyen, pero sin limitación, polímeros de PEG que tienen las fórmulas: PEG-O-CH₂CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-O-CH₂-NHS; PEG-O-CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-S-CH₂CH₂-CO-NHS; PEG-O₂CNH-CH(R)-CO₂-NHS; PEG-NHCO-CH₂CH₂-CO-NHS; y PEG-O-CH₂-CO₂-NHS; en la que R es (CH₂)₄NHCO₂ (mPEG). Los polímeros de PEG útiles en la invención pueden ser moléculas lineales o pueden estar ramificados en los que los restos de PEG múltiples están presentes en un solo polímero. Algunos derivados de PEG particularmente preferidos que son útiles en la invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes:





y

El grupo reactivo (por ejemplo, MAL, NHS, SPA, VS o tiol) puede unirse directamente al polímero de PEG o puede unirse a PEG mediante una molécula engarzadora.

- 5 El tamaño de los polímeros útiles en la invención puede estar en el intervalo de entre 500 Da a 60 kDa, por ejemplo, entre 1000 Da y 60 kDa, 10 kDa y 60 kDa, 20 kDa y 60 kDa, 30 kDa y 60 kDa, 40 kDa y 60 kDa, y hasta entre 50 kDa y 60 kDa. Los polímeros usados en la invención, particularmente PEG, pueden ser polímeros de cadena lineal o pueden poseer una conformación ramificada. Dependiendo de la combinación del peso y conformación molecular, cuando las moléculas poliméricas útiles en la invención se unen a un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L
- 10 monovalente, producirán una molécula que tiene un tamaño hidrodinámico promedio de entre 24 y 500 kDa. El tamaño hidrodinámico de una molécula polimérica usada en el presente documento se refiere al tamaño aparente de una molécula (por ejemplo, una molécula de proteína) basándose en la difusión de la molécula a través de una solución acuosa. La difusión, o movimiento de una proteína a través de la solución, puede procesarse para obtener un tamaño aparente de la proteína, en el que el tamaño se proporciona por el radio de Stokes o radio hidrodinámico de la partícula de proteína. El "tamaño hidrodinámico" de una proteína depende tanto de la masa como de la forma (conformación), de tal manera que dos proteínas que tienen la misma masa molecular pueden tener diferentes tamaños hidrodinámicos basándose en la conformación global de la proteína. El tamaño hidrodinámico de un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente ligado a PEG, por ejemplo, un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-CD40L, como se describe en el presente documento, puede estar en el intervalo de 24 kDa a 500 kDa; de 30 a 500 kDa; de 40 a 500 kDa; de 50 a 500 kDa; de 100 a 500 kDa; de 150 a 500 kDa; de 200 a 500 kDa; de 250 a 500 kDa; de 300 a 500 kDa; de 350 a 500 kDa; de 400 a 500 kDa y de 450 a 500 kDa. Preferentemente, el tamaño hidrodinámico de un polipéptido de anticuerpo PEGilado, como se describe en el presente documento, es de 30 a 40 kDa; de 70 a 80 kDa o de 200 a 300 kDa. El tamaño de una molécula polimérica unida a un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente puede por tanto modificarse dependiendo de la
- 25 aplicación deseada. Por ejemplo, cuando el polipéptido de anticuerpo PEGilado está destinado a abandonar la circulación y a entrar en los tejidos periféricos, es deseable que el tamaño del polímero unido sea pequeño para facilitar el extravase desde la corriente sanguínea. Como alternativa, cuando se desea que el polipéptido de anticuerpo PEGilado permanezca en la circulación durante un periodo de tiempo más largo, puede usarse un polímero de mayor peso molecular (por ejemplo, un polímero de 30 a 60 kDa).
- 30 Las moléculas poliméricas (PEG) útiles en la invención pueden unirse a polipéptidos de anticuerpos usando procedimientos conocidos en la técnica. La primera etapa en la unión de PEG u otros restos poliméricos a un polipéptido de anticuerpo es la sustitución de los grupos hidroxilo terminales del polímero de PEG mediante grupos funcionales que contienen electrófilos. Particularmente, los polímeros de PEG se unen a cualquiera de los restos de cisteína o lisina presentes en el polipéptido de anticuerpo. Los restos de cisteína y lisina pueden ser de origen natural, o pueden modificarse por ingeniería genética en la molécula polipeptídica de anticuerpo. Por ejemplo, los
- 35 restos de cisteína pueden modificarse de forma recombinante por ingeniería genética en el extremo C de los

polipéptidos de anticuerpos, o los restos en localizaciones específicas accesibles a disolvente en el polipéptido de anticuerpo pueden sustituirse con cisteína o lisina. En una realización preferida, un resto de PEG está unido a un resto de cisteína que está presente en la región bisagra en el extremo C de un polipéptido de anticuerpo.

- 5 En una realización adicional preferida un resto de PEG u otro polímero está unido a un resto de cisteína o lisina que es de origen natural o está modificado por ingeniería genética en el extremo N del polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo de la invención. En una realización adicional, un resto de PEG u otro polímero está unido a un dominio variable sencillo de anticuerpo de acuerdo con la invención en un resto de cisteína o lisina (de origen natural o modificado por ingeniería genética) con al menos dos restos de separación (por ejemplo internos a) los extremos C y/o N del polipéptido de dominio de variable sencillo de anticuerpo.
- 10 En una realización, el polímero (o polímeros) de PEG está unido a uno o más restos de cisteína o lisina presentes en una región marco conservada (FW) y una o más CDR heterólogas de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina. Las CDR y las regiones marco conservadas (por ejemplo, CDR1-CDR3 y FW1-FW4) son las regiones de un dominio variable de inmunoglobulina, como se define en la base de datos de Kabat de Sequences of Proteins of Immunological Interest (Kabat y col., 1991, citado anteriormente). En una realización preferida, un
- 15 polímero de PEG está ligado a un resto de cisteína o lisina en el segmento DP47 de la región marco conservada V_H o en el segmento DPK9 de la región marco conservada V_K. Los restos de cisteína y/o lisina de DP47 que pueden estar ligados a PEG de acuerdo con la invención incluyen la cisteína en la posición 22 o 96 y la lisina en las posiciones 43, 65, 76 o 98 de la SEC ID N°: 1 (Figura 5). Los restos de cisteína y/o lisina de DPK9 que pueden estar ligados a PEG de acuerdo con la invención incluyen los restos de cisteína en la posición 23 u 88 y los restos de
- 20 lisina en las posiciones 39, 42, 45, 103 o 107 de la SEC ID N°: 3 (Figura 6). Además, los restos específicos de cisteína y lisina pueden ligarse a PEG en la región marco conservada canónica V_H DP38 o DP45.

Además, los sitios específicos accesibles a disolvente en la molécula de anticuerpo que no son restos de cisteína o lisina de origen natural pueden mutarse a una cisteína o lisina para unirse a un polímero de PEG. Los restos accesibles a disolvente en cualquier anticuerpo determinado, por ejemplo, un dAb, pueden determinarse usando

25 procedimientos conocidos en la técnica, tales como análisis de la estructura cristalina del polipéptido de anticuerpo. Por ejemplo, usando la estructura cristalina disuelta del dAb V_H HEL4 (SEC ID N°: 3; un dAb que se une a lisozima de huevo de gallina), se han identificado los restos Gln-13, Pro-14, Gly-15, Pro-41, Gly-42, Lys-43, Asp-62, Lys-65, Arg-87, Ala-88, Glu-89, Gln-112, Leu-115, Thr-117, Ser-119 y Ser-120 que son accesibles a disolvente, y de acuerdo con la presente invención, serían candidatos atractivos para la mutación a restos de cisteína o lisina para la unión a un polímero de PEG. Además, usando la estructura cristalina disuelta del dAb V_K placebo (SEC ID N°: 4), se han

30 identificado los restos Val-15, Pro-40, Gly-41, Ser-56, Gly-57, Ser-60, Pro-80, Glu-81, Gln-100, Lys-107 y Arg-108 que son accesibles a disolvente, y de acuerdo con la presente invención, serían candidatos atractivos para la mutación a restos de cisteína o lisina para la unión de un polímero de PEG. En una realización de la invención, un polímero de PEG está ligado a restos de cisteína o lisina accesibles a disolvente múltiples o a restos accesibles a disolvente que se han mutado a un resto de cisteína o lisina. Como alternativa, solo un resto accesible a disolvente

35 está ligado a PEG, en el que el polipéptido de anticuerpo particular solo posee un resto de cisteína o lisina accesible a disolvente (o resto modificado a una cisteína o lisina), o en el que un resto accesible a disolvente particular se selecciona entre varios de dichos restos para la PEGilación.

Secuencia primaria de aminoácidos de HEL4 (SEC ID N°: 5)

1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFRIS DEDMGWVRQA
PGKGLEWVSS

51 IYGPSGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED
TAVYYCASAL

101 EPLSEPLGFW GQGTLVTVSS

40

Secuencia primaria de aminoácidos de V_K placebo (SEC ID N°: 6)

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIG SYLNWYQQKP
 GKAPKLLIYA

51 ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ
 SYSTPNTFGQ

101 GTKVEIKR

La Compañía Nektar (SanCarlos, CA) proporciona diversos esquemas de unión a PEG que son útiles en la invención. Por ejemplo, cuando se desea la unión de PEG u otro polímero a un resto de lisina, pueden usarse ésteres activos de polímeros de PEG que se han derivatizado con *N*-hidroxilsuccinimida, tal como succinimidil propionato. Cuando lo que se pretende es unir un resto de cisteína, pueden usarse los polímeros de PEG que se han derivatizado con reactivos selectivos de sulfhidrilo, tales como maleimida, vinil sulfona o tioles. Otros ejemplos de realizaciones específicas de derivados de PEG que pueden usarse de acuerdo con la invención para generar anticuerpos PEGilados pueden encontrarse en el Catálogo de Nektar (disponible en la red informática mundial www.nektar.com). Además, pueden usarse diversas formas derivatizadas de PEG de acuerdo con la invención para facilitar la unión del polímero de PEG a un polipéptido de anticuerpo. Los derivados de PEG útiles en la invención incluyen, pero sin limitación PEG-succinimidil succinato, uretano ligado a PEG, PEG fenilcarbonato, PEG succinimidil carbonato, PEG- carboximetil azida, anhídrido dimetilmaleico PEG, derivados de PEG ditiocarbonato, PEG-tresilatos (2, 2, 2-trifluoroetanosulfonatos), mPEG imidoésteres y otros, como se describe en Zalipsky y Lee, (1992) ("Use of functionalized poly (ethylene glycol) s for modification of peptides" in Poly (Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. Milton Harris, Ed., Plenum Press, NY).

En una realización, la invención proporciona una composición de dominio variable sencillo de anticuerpo anti-CD40L que comprende un dominio variable sencillo de anticuerpo y polímero de PEG en el que la proporción del polímero de PEG con respecto al dominio variable sencillo de anticuerpo es una proporción molar de al menos 0.25:1. En una realización adicional, la proporción molar del polímero de PEG con respecto al dominio variable sencillo de anticuerpo es de 0.33:1 o mayor. En otra realización adicional, la proporción molar del polímero de PEG con respecto al dominio variable sencillo de anticuerpo es de 0.5:1 o mayor.

Ligandos específicos dobles

La invención también proporciona ligandos específicos dobles que comprenden dominios variables sencillos de inmunoglobulina cada uno con diferentes especificidades; es decir, el primer y el segundo epítipo unido por el ligando específico doble es preferentemente diferente. Como se usa en el presente documento, un "ligando específico doble" se refiere a un ligando que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina y un segundo dominio variable sencillo de inmunoglobulina como se define en el presente documento, en el que las regiones variables pueden unirse a dos antígenos o a dos epítopos diferentes en el mismo antígeno que no está normalmente unido por una inmunoglobulina específica. Por ejemplo, los dos epítopos pueden estar en el mismo hapteno, aunque no sean el mismo epítipo o estar suficientemente adyacentes para unirse por un ligando monoespecífico. Los ligandos específicos dobles de acuerdo con la invención están compuestos de dominios variables que tienen diferentes especificidades, y no contienen pares de dominios variables mutuamente complementarios que tengan la misma especificidad. Los ligandos específicos dobles pueden ser, o formar parte de, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos, que pueden ser de origen natural o sintético. En lo que a esto respecta, el ligando de la invención puede unirse a un epítipo o a un antígeno y actuar como un antagonista o agonista (por ejemplo, agonista del receptor de EPO). En una realización, los dominios de unión a epítipo del ligando tienen la misma especificidad epitópica y pueden unirse, por ejemplo, simultáneamente con su epítipo cuando en el mismo antígeno están presentes copias múltiples del epítipo. En otra realización, estos epítopos se proporcionan sobre diferentes antígenos de tal forma que el ligando puede unirse a los epítopos y formar puentes de unión con los antígenos. Un experto en la técnica apreciará que la elección de epítopos y antígenos es enorme y variada. Estos pueden ser, por ejemplo, proteínas, citocinas, receptores de citocinas, cofactores enzimáticos, de seres humanos o de animales, para enzimas o proteínas de unión a ADN. Como citocinas y factores de crecimiento adecuados se incluyen, pero sin limitación: ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrofina-1, EGF, receptor del EGF, ENA-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, EpoR, FGF-ácido, FGF-básico, factor de crecimiento de fibroblastos 10, ligando FLT3, Fractalquina (CX3C), GDNF, GCSF, GM-CSF, GF-β1, insulina, IFN-γ, IGF-I, IGF-II, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inhibina α, Inhibina β, IP-10, factor de crecimiento de queratinocitos 2 (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfotactina, sustancia inhibidora Muleriana, factor inhibidor de colonias de monocitos, proteína atrayente de monocitos, M-CSF, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MIG, MIP-1α, MIP-1β, MIP-3α, MIP-3β, MIP-4, factor inhibidor progenitor mieloide (MIPF-1), NAP-2, Neurturina, factor de crecimiento nervioso, β-NGF, NT-3, NT-4, Oncostatina M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1α, SDF1β, SCF, SCGF, factor de células madre (SCF), TARC, TGF-α, TGF-β, TGF-β2, TGF-β3, factor de necrosis tumoral (TNF), TNF-α, TNF-β, receptor I de TNF, receptor II de TNF, TNIL-1, TPO, VEGF, receptor 1 de VEGF, receptor 2 de

- VEGF, receptor 3 de VEGF, GCP-2, GRO/MGSA, GRO- β , GRO- γ , HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3, HER 4, sitio de reconocimiento TACE, TNF BP-I y TNF BP-II, así como cualquier diana descrita en el Anexo 2 o 3 del presente documento, bien en combinación como se expone en los Anexos, en una combinación diferente o bien individualmente. Los receptores de citocina incluyen receptores para las citocinas anteriores, por ejemplo IL-1 R1; IL-6R; IL-10R; IL-18R, así como receptores para citocinas expuestos en el Anexo 2 o 3 y también receptores desvelados en el Anexo 2 y 3. Se apreciará que este listado no es exhaustivo. Cuando el ligando multiespecífico se une a dos epítopos (en el mismo antígeno o en diferentes antígenos), el antígeno (o antígenos) puede seleccionarse de este listado.
- En una realización de la segunda configuración de la invención, los dominios variables proceden de un anticuerpo dirigido contra el primer y/o segundo antígeno o epítipo. En una realización preferida los dominios variables proceden de un repertorio de dominios de anticuerpos variables sencillos. En un ejemplo, el repertorio es un repertorio que no está creado en un repertorio animal o sintético. En otro ejemplo, los dominios variables sencillos no están aislados (al menos en parte) por inmunización animal. Por tanto, los dominios sencillos pueden aislarse de una biblioteca virgen.
- En otro aspecto, la invención proporciona un ligando multiespecífico que comprende un primer dominio de unión a epítipo que tiene una primera especificidad de unión a epítipo y un segundo dominio de unión a epítipo no complementario que tiene una segunda especificidad de unión a epítipo. La primera y segunda especificidades de unión pueden ser iguales o diferentes.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un ligando multiespecífico de conformación cerrada que comprende un primer dominio de unión a epítipo que tiene una primera especificidad de unión a epítipo y un segundo dominio de unión a epítipo no complementario que tiene una segunda especificidad de unión a epítipo en el que la primera y segunda especificidades de unión pueden competir por la unión al epítipo de tal manera que el ligando multiespecífico de conformación cerrada no puede unirse a ambos epítopos simultáneamente.
- En otro aspecto adicional, la invención proporciona ligandos de conformación abierta que comprenden dominios de unión no complementarios, en el que los dominios son específicos para un epítipo diferente en la misma diana. Dichos ligandos se unen a dianas con avidez aumentada. De manera similar, la invención proporciona ligandos multivalentes que comprenden dominios de unión no complementarios específicos para el mismo epítipo y dirigidos a dianas que comprenden copias múltiples de dicho epítipo.
- En un aspecto similar, los ligandos de acuerdo con la invención pueden configurarse para unirse a epítopos individuales con baja afinidad, de tal manera que la unión a epítopos individuales no es terapéuticamente significativa, aunque la avidez aumentada resultante de la unión de dos epítopos proporciona un beneficio terapéutico. En un ejemplo particular, pueden dirigirse epítopos que están presentes individualmente en tipos de células normales, pero presentes solo a la vez en células anómalas o enfermas, tales como células tumorales. En dicha situación, solo los ligandos biespecíficos de acuerdo con la invención dirigen eficazmente las células anómalas o enfermas.
- El ligando específico para múltiples copias del mismo epítipo, o epítopos adyacentes, en la misma diana (conocidos como dAb quelantes) también pueden ser ligandos triméricos o poliméricos (tetraméricos o más) que comprenden tres, cuatro o más dominios de unión no complementarios. Por ejemplo, pueden construirse ligandos que comprendan tres o cuatro dominios V_H o dominios V_L .
- Además, se proporcionan ligandos que se unen a dianas multisubunitarias, en los que cada dominio de unión es específico para una subunidad de dicha diana. El ligando puede ser dimérico, trimérico o polimérico.
- La invención también incluye un ligando específico doble que comprende un primer dominio variable sencillo de inmunoglobulina que tiene una especificidad de unión con un primer antígeno y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de unión con un segundo antígeno, en el que el primer antígeno es CD40L y el segundo dominio variable sencillo es un antígeno de superficie de Células Presentadoras de Antígeno o un antígeno de superficie de linfocito T. El antígeno de Superficie de Células Presentadoras de Antígenos (CPA) puede seleccionarse de uno del grupo que consiste en antígenos de superficie de células dendríticas, antígenos de superficie de macrófagos activados, antígenos de superficie de linfocitos B activados, antígenos de superficie de la ruta de señal coestimuladora, y MHC, tal como MHC II alfa o beta.
- El antígeno de superficie (CPA) puede seleccionarse del grupo que consiste en CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula coestimuladora inducible (ICOSL), OX40L, CD80, CD86, HVEM (Mediador de Entrada del Herpesvirus) y LIGHT, pero es preferentemente uno de CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69 o CD3.
- El antígeno de superficie es preferentemente un antígeno de superficie del gen B7 tal como B7-2 o B7-1.
- En la técnica se conocen antígenos de superficie de células dendríticas y pueden incluir, pero sin limitación, ICAM-1, ICAM-2, LFA-1, LFA-3, DEC205, MHC de clase I, MHC de clase II, B7-1 y B7-2. Los antígenos de superficie de macrófagos activados incluyen, pero sin limitación, el receptor de TNF, CD40, MHC de clase I y II, y moléculas B7.

En la técnica se conocen antígenos de superficie de linfocitos B activados (incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, CD20 y CD86) y también se han descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Janeway y col., 1999, Immunobiology, Garland Publishing NY, NY).

Preferentemente, los ligandos multiespecíficos de acuerdo con los aspectos anteriores de la invención pueden obtenerse mediante el procedimiento que comprende las etapas de:

- a) seleccionar un primer dominio de unión a epítipo por su capacidad para unirse a un primer epítipo,
- b) seleccionar un segundo dominio de unión a epítipo por su capacidad para unirse a un segundo epítipo,
- c) combinar los dominios de unión a epítipo; y
- d) seleccionar el ligando multiespecífico de formación cerrada por su capacidad para unirse a dicho primer y segundo epítipo.

Ventajosamente, el primer dominio de unión a epítipo y el segundo dominio de unión a epítipo son dominios variables de inmunoglobulina no complementarios, como se define en el presente documento. Es decir cualquiera de los dominios variables V_H - V_H o V_L - V_L .

En particular, los dAb quelantes pueden prepararse de acuerdo con un aspecto preferido de la invención, concretamente el uso de los dAb de anclaje, en el que se construye una biblioteca de dAb diméricos, triméricos o multiméricos usando un vector que comprende un dAb constante aguas arriba o aguas abajo de una secuencia engarzadora, con un repertorio del segundo, tercer y dAb adicionales que se están insertando en el otro lado del engarce. En metodologías alternativas, el uso de engarces puede evitarse, por ejemplo, mediante el uso de un enlace no covalente o afinidad natural entre dominios de unión, tales como V_H y V_K . Por consiguiente, la invención proporciona un procedimiento para preparar un ligando multimérico que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio de unión sencillo específico para un primer epítipo en una diana;
- (b) proporcionar un vector que codifica un repertorio que comprende segundos dominios de unión específicos para un segundo epítipo en dicha diana, cuyo epítipo puede ser idéntico o diferente al primer epítipo, siendo dicho segundo epítipo adyacente a dicho primer epítipo; y
- (c) expresar dicho primer y segundo dominio de unión; y
- (d) aislar las combinaciones del primer y segundo dominio de unión que se combinan entre sí para producir un dímero de unión a diana.

El primer y segundo epítipo son adyacentes de tal manera que un ligando multimérico puede unirse a ambos epítopos simultáneamente. Esto proporciona al ligando la ventaja de aumentar la avidéz si se une. Cuando los epítopos son iguales, el aumentado de avidéz se obtiene debido a la presencia de copias múltiples del epítipo sobre la diana, lo que permite unir al menos dos copias simultáneamente para obtener el efecto de aumento de avidéz.

En una realización alternativa del aspecto anterior de la segunda configuración de la invención, al menos un dominio de unión a epítipo comprende un 'armazón de proteína' o 'esqueleto de proteína' no inmunoglobulina como se define en el presente documento. Como armazones de proteína no inmunoglobulina adecuados se incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los seleccionados del grupo que consiste en: SpA, fibronectina, GroEL y otras chaperonas, lipocalina, CCTLA4 y aficuerpos, como se expone en líneas anteriores.

De acuerdo con el aspecto anterior de la segunda configuración de la invención, ventajosamente, los dominios de unión a epítipo se unen a un 'esqueleto de proteína'. Ventajosamente, un esqueleto de proteína de acuerdo con la invención es un esqueleto de inmunoglobulina.

De acuerdo con la presente invención, la expresión 'esqueleto de inmunoglobulina' se refiere a una proteína que comprende al menos un pliegue de inmunoglobulina y que actúa como un núcleo para uno o más dominios de unión a epítipo, como se define en el presente documento.

Los esqueletos de inmunoglobulina preferidos, como se define en el presente documento, incluyen uno cualquiera o más de los seleccionados de los siguientes: una molécula de inmunoglobulina que comprende al menos (i) el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo; o (ii) el dominio CH1 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1 y CH2 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1, CH2 y CH3 de una cadena pesada de anticuerpo; o cualquiera del subconjuntos (ii) junto con el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo. También puede incluirse un dominio de región bisagra. Dichas combinaciones de dominios pueden, por ejemplo, imitar a anticuerpos naturales, tales como IgG o IgM, o fragmentos de los mismos, tales como moléculas Fv, scFv, Fab o F(ab')₂. Los expertos en la técnica comprenderán que esta lista no pretende ser exhaustiva.

El ligamiento del esqueleto con los dominios de unión a epítipo, como se define en el presente documento, puede conseguirse a nivel polipeptídico, es decir, después de la expresión del ácido nucleico que codifica el esqueleto y/o dominios de unión a epítipo. Como alternativa, en la etapa de ligamiento puede realizarse a nivel de ácido nucleico. Los procedimientos de ligamiento de un esqueleto de proteína de acuerdo con la presente invención, con uno o más dominios de unión a epítipo incluyen el uso de química de proteínas y/o de técnicas de biología molecular con las que están familiarizados los expertos en la técnica y que se describen en el presente documento.

Ventajosamente, el ligando doble o multiespecífico puede comprender un primer dominio que puede unirse a una molécula diana, y un segundo dominio que puede unirse a una molécula o grupo que prolonga la semivida del ligando. Por ejemplo, la molécula o grupo puede ser un agente formador de volumen, tal como ASH o una proteína de matriz celular. Como se usa en el presente documento, la frase "molécula o grupo que prolonga la semivida de un ligando" se refiere a una molécula o grupo químico que, cuando se une por un ligando específico doble, como se describe en el presente documento, aumenta la semivida *in vivo* de dicho ligando específico doble cuando se administra a un animal, con respecto a un ligando que no se une a esa molécula o grupo. Más adelante, en el presente documento, se describen ejemplos de moléculas o grupos que prolongan la semivida de un ligando. En una realización preferida, el ligando multiespecífico de conformación cerrada puede unirse a la molécula diana solo en el desplazamiento de la molécula o grupo que potencia la semivida. Por tanto, por ejemplo, una molécula formadora de volumen, tal como ASH, mantiene en circulación en la corriente sanguínea a un ligando multiespecífico de conformación cerrada. Cuando se encuentra una molécula diana, la competición entre los dominios de unión del ligando multiespecífico de conformación cerrada da como resultado el desplazamiento de la ASH y la unión de la diana. Moléculas con semivida aumentada se analizan anteriormente con más detalle.

Los ligandos de acuerdo con cualquier aspecto de la invención, así como monómeros de dAb útiles en la construcción de dichos ligandos, pueden disociarse ventajosamente de su diana (o dianas) aún con una K_d de 300 nM a 5pM (es decir, 3×10^{-7} a 5×10^{-12} M), preferentemente de 50 nM a 20 pM, o de 5 nM a 200 pM o de 1 nM a 100 pM, 1×10^{-7} M o menor, 1×10^{-8} M o menor, 1×10^{-9} M o menor, 1×10^{-10} M o menor, 1×10^{-11} M o menor; y/o una constante de velocidad K_{off} de 5×10^{-1} a 1×10^{-7} S^{-1} , preferentemente 1×10^{-2} a 1×10^{-6} S^{-1} , o 5×10^{-3} a 1×10^{-5} S^{-1} , o 5×10^{-1} S^{-1} o menor, o 1×10^{-2} S^{-1} o menor, o 1×10^{-3} S^{-1} o menor, o 1×10^{-4} S^{-1} o menor, o 1×10^{-5} S^{-1} o menor, o 1×10^{-6} S^{-1} o menor como se determina mediante resonancia de plasmón superficial. La constante de disociación K_d se define como K_{off}/K_{on} .

Además, la invención proporciona un monómero de dAb (o ligando específico doble que comprende dicho dAb que se une a albúmina de suero (AS) con una K_d de 1 nM a 500 μ M (es decir, 1×10^{-9} a 5×10^{-4}) preferentemente de 100 nM a 10 μ M. Preferentemente, para un ligando específico doble que comprende un primer dAb anti-AS y un segundo dAb contra otra diana, la afinidad (por ejemplo K_d y/o K_{off} como se mide mediante resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, usando BiaCore) del segundo dAb para su diana es de 1 a 100000 veces (preferentemente de 100 a 100000, más preferentemente de 1000 a 100000, o de 10000 a 100000 veces) la afinidad del primer dAb por la AS. Por ejemplo, el primer dAb se une a AS con una afinidad de aproximadamente 100 μ M, mientras que el segundo dAb se une a su diana con una afinidad de 100 pM. Preferentemente, la albúmina de suero es albúmina de suero humana (ASH).

En una realización, el primer dAb (o un monómero de dAb) se une a AS (por ejemplo, ASH) con una K_d de aproximadamente 50, preferentemente 70, y más preferentemente 100, 150 o 200 nM.

La invención proporciona adicionalmente dímeros, trímeros y polímeros de los monómeros de dAb mencionados anteriormente, de acuerdo con el aspecto anterior de la presente invención.

Los ligandos de acuerdo con la invención, incluyendo monómeros, dímeros y trímeros de dAb, pueden ligarse a una región Fc de anticuerpo, que comprende uno o ambos dominios C_{H2} y C_{H3} y opcionalmente una región bisagra. Por ejemplo, para preparar dichos polipéptidos pueden usarse vectores que codifican ligandos ligados como una sola secuencia de nucleótidos a una región Fc. Como alternativa, los ligandos de acuerdo con la invención pueden carecer de un dominio Fc.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una o más moléculas de ácido nucleico que codifican al menos un ligando doble o multiespecífico como se define en el presente documento. En una realización, el ligando es un ligando de conformación cerrada. En otra realización, este ligando es un ligando de conformación abierta. El ligando multiespecífico puede codificarse en una sola molécula de ácido nucleico; como alternativa, cada dominio de unión a epítipo puede estar codificado por una molécula de ácido nucleico distinta. Cuando el ligando está codificado por una molécula de ácido nucleico sencilla, los dominios pueden expresarse como un polipéptido de fusión, o pueden expresarse individualmente y posteriormente ligarse entre sí, usando, por ejemplo, agentes de ligamiento químicos. Los ligandos expresados de ácidos nucleicos distintos estarán ligados entre sí por medios apropiados.

El ácido nucleico puede codificar adicionalmente una secuencia señal para exportar los polipéptidos de una célula huésped tras la expresión y pueden fusionarse con un componente superficial de un partícula de bacteriófago filamentoso (u otro componente de un sistema de presentación de selección) tras la expresión. Como secuencias líder que pueden usarse en expresión bacteriana y/o presentación de fagos o fagémidos se incluyen pelB, stII,

ompA, phoA, bla y pelA.

En un aspecto adicional de la segunda configuración de la invención la presente invención proporciona un vector que comprende ácido nucleico de acuerdo con la presente invención.

- 5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una célula huésped transfectada con un vector de acuerdo con la presente invención.

La expresión de dicho vector puede configurarse para producir, por ejemplo, sobre la superficie de una partícula de bacteriófago, dominios de unión a epítipo para selección. Esto permite la selección de dominios presentados y por tanto la selección de ligandos multiespecíficos usando el procedimiento de la presente invención.

Combinación de dominios variables sencillos

- 10 Los dominios útiles en la invención, una vez seleccionados usando los procedimientos ilustrados anteriormente, pueden combinarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo procedimientos covalentes y no covalentes.

- 15 Los procedimientos preferidos incluyen el uso de engarces polipeptídicos, como se describe, por ejemplo, en relación con moléculas de scFv (Bird y col., (1988) Science 242: 423-426). Se proporciona un análisis de engarces adecuados en Bird y col. Science 242, 423-426; Hudson y col, Journal Immunol Methods 231 (1999) 177-189; Hudson y col, Proc Nat Acad Sci Estados Unidos 85, 5879-5883. Los engarces son preferentemente flexibles, lo que permite que dos dominios sencillos interactúen. Un ejemplo de engarce es un engarce $(\text{Gly}_4 \text{ Ser})_n$, en el que $n=1$ a 8, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 7. También pueden emplearse los engarces usados en diacuerpos, que son menos flexibles, (Holliger y col., (1993) PNAS (Estados Unidos) 90: 6444-6448).

- 20 En una realización, el engarce empleado no es una región bisagra de inmunoglobulina.

- Los dominios variables pueden combinarse usando procedimientos que no sean engarces. Por ejemplo, el uso de formación de puentes disulfuro, proporcionados mediante restos de cisteína de origen natural o modificados por ingeniería genética, puede aprovecharse para estabilizar dímeros V_H-V_H , V_L-V_L o V_H-V_L (Reiter y col., (1994) Protein Eng. 7: 697- 704) o por remodelación de la interfaz entre los dominios variables para mejorar el "ajuste" y por tanto la estabilidad de interacción (Ridgeway y col., (1996) Protein Eng. 7: 617- 621; Zhu y col., (1997) Protein Science 6: 781- 788).
- 25 Según sea apropiado, pueden emplearse otras técnicas para engarzar o estabilizar dominios variables de inmunoglobulinas y en particular dominios V_H de anticuerpo.

- 30 De acuerdo con la presente invención, los ligandos específicos dobles pueden estar en solución en conformaciones "cerradas". Una configuración "cerrada" es aquella en la que los dos dominios (por ejemplo V_H y V_L) están presentes en forma asociada, tal como un par V_H-V_L asociado que forma un sitio de unión a anticuerpo. Por ejemplo, el scFv puede estar en una conformación cerrada, dependiendo de la disposición del engarce usado para ligar los dominios V_H y V_L . Si este es suficientemente flexible para permitir que se asocien los dominios, o para mantenerlos rígidamente en la posición asociada, es posible que los dominios adopten una conformación cerrada.

- 35 De manera similar, pueden existir pares de dominios V_H y pares de dominios V_L en una conformación cerrada. Generalmente, esto estará en función de una asociación cerrada de los dominios, tal como mediante un engarce rígido, en la molécula ligando. Los ligandos en una conformación cerrada podrán unirse a la molécula que aumenta la semivida del ligando y a una segunda molécula diana. Por tanto, el ligando solo se unirá normalmente a la segunda molécula diana en asociación a partir de la molécula que aumenta la semivida del ligando.

- 40 Además, la construcción de dímeros V_H/V_H , V_L/V_L o V_H/V_L sin engarces proporciona competición entre los dominios.

- Por otra parte, los ligandos de acuerdo con la invención pueden estar en una conformación abierta. En dicha conformación, los ligandos podrán unirse simultáneamente a la molécula que aumenta la semivida del ligando y a la segunda molécula diana. Normalmente, los dominios variables en una configuración abierta se mantienen (en el caso de pares V_H-V_L) lo suficientemente separados para permitir que los dominios no interactúen y formen un sitio de unión a antígeno y no compitan por la unión con sus respectivos epítopos. En el caso de dímeros V_H/V_H o V_L/V_L , los dominios no están obligados a estar unidos mediante engarces rígidos. Naturalmente, dichos emparejamientos de dominios no competirán por la unión con antígeno o no formarán un sitio de unión de anticuerpo.
- 45

- Los fragmentos Fab y anticuerpos completos estarán principalmente en una conformación cerrada, aunque se apreciará que posiblemente existan ligandos específicos dobles abiertos y cerrados en diversos equilibrios en diferentes circunstancias. La unión del ligando con una diana se realiza posiblemente para cambiar la estabilidad del equilibrio hacia la configuración abierta. Por tanto, determinados ligandos de acuerdo con la invención pueden existir en dos conformaciones en solución, una de ellas (la forma abierta) puede unir dos antígenos o epítopos independientemente, mientras que la conformación alternativa (la forma cerrada) solo puede unir un antígeno o epítipo; antígenos y epítopos por tanto compiten por la unión con el ligando en esta conformación.
- 50

Aunque la forma abierta del ligando específico doble puede por tanto existir en equilibrio con la forma cerrada en solución, se contempla que el equilibrio favorecerá la forma cerrada; además, en una conformación cerrada, la forma abierta puede secuestrarse por la unión a dianas. Preferentemente, por lo tanto, determinados ligandos específicos dobles de la invención están presentes en un equilibrio entre dos conformaciones (abierta y cerrada).

- 5 Los ligandos específicos dobles de acuerdo con la invención pueden modificarse para favorecer una conformación abierta o cerrada.

Por ejemplo, la estabilización de interacciones V_H - V_L con enlaces disulfuro estabiliza la conformación cerrada. Además, pueden construirse engarces usados para engarzar los dominios, incluyendo pares de dominios V_H y V_L , de tal manera que se favorezca la forma abierta; por ejemplo, los engarces pueden ocultar estéricamente la asociación de los dominios, tal como por incorporación de grandes restos de aminoácidos en localizaciones oportunas o diseñando una estructura rígida adecuada que mantenga los dominios físicamente separados.

10

Caracterización del ligando específico doble

15

La unión del ligando específico doble a sus antígenos o epítomos específicos (por ejemplo, CD40L y/o un epítomo unido por DOM8-24) puede ensayarse mediante procedimientos que serán familiares a los expertos en la técnica e incluyen ELISA. En una realización preferida de la invención la unión se ensaya usando ELISA de fagos monoclonales.

El ELISA de fagos puede realizarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado: a continuación se expone un protocolo ejemplar.

20

La unión con el antígeno o epítomo seleccionado de poblaciones de fagos producidas en cada ronda de selección puede explorarse por ELISA, para identificar anticuerpos de fagos "policlonales". Los fagos de colonias bacterianas infectadas sencillas procedentes de estas poblaciones pueden después explorarse por ELISA para identificar anticuerpos de fagos "monoclonales". También es deseable explorar la unión de fragmentos de anticuerpos solubles a un antígeno o epítomo, y esto también puede realizarse mediante ELISA usando reactivos, por ejemplo, contra una etiqueta C o N-terminal (véase, por ejemplo, Winter y col. (1994) Ann. Rev. Immunology 12, 433-55 y referencias citadas en este documento).

25

La diversidad de los anticuerpos monoclonales de fagos seleccionados también puede ensayarse por electroforesis en gel de productos PCR (Marks y col. 1991, citado anteriormente; Nissim y col. 1994 citado anteriormente), por sondeo (Tomlinson y col., 1992) J. Mol. Biol. 227, 776) o por secuenciación del ADN vectorial.

Estructura de 'ligandos específicos dobles'

30

Como se ha descrito anteriormente, un anticuerpo se define en el presente documento como un anticuerpo (por ejemplo IgG, IgM, IgA, IgA, IgE) o fragmento (Fab, Fv, Fv ligado por enlaces disulfuro, scFv, diacuerpo) que comprenda al menos un dominio variable de cadena pesada y de cadena ligera, al menos dos dominios variables de cadena pesada o al menos dos dominios variables de cadena ligera. Este puede proceder, al menos parcialmente, de cualquier especie de origen natural productora de un anticuerpo, o crearse mediante tecnología de ADN recombinante; ya sea aislado de suero, linfocitos B, hibridomas, transfectomas, levaduras o bacterias).

35

En una realización preferida de la invención, el ligando específico doble comprende al menos un dominio variable sencillo de cadena pesada de un anticuerpo y un dominio variable sencillo de cadena ligera de un anticuerpo, o dos dominios variables sencillos de cadena pesada o ligera. Por ejemplo, el ligando puede comprender un par V_H/V_L , un par de dominios V_H o un par de dominios V_L .

40

El primer y el segundo dominio variable de dicho ligando puede estar en la misma cadena polipeptídica. Como alternativa, pueden estar en distintas cadenas polipeptídicas. En el caso de estar en la misma cadena polipeptídica estos pueden ligarse mediante un engarce, que es preferentemente una secuencia peptídica, como se ha descrito anteriormente.

45

El primer y el segundo dominio variable pueden estar asociados de manera covalente o no covalente. En el caso de estar asociados de manera covalente, los enlaces covalentes pueden ser enlaces disulfuro.

En el caso de que los dominios variables se seleccionen del repertorios del gen V, seleccionados, por ejemplo, usando tecnología de presentación de fagos, como se describe en el presente documento, entonces estos dominios variables comprenden una región marco conservada universal, de tal manera que pueda ser reconocida por un ligando genérico específico como se define en el presente documento. El uso de regiones marco conservadas universales, ligandos genéricos y similares se describe en el documento WO99/20749.

50

Cuando se usan repertorios de gen V la variación en la secuencia polipeptídica se localiza preferentemente dentro de los bucles estructurales de los dominios variables. Las secuencias polipeptídicas de cualquier dominio variable pueden modificarse por redistribución de ADN o por mutación para potenciar la interacción de cada dominio variable con su par complementario. La redistribución de ADN se conoce en la técnica y la explica, por ejemplo, Stemmer,

1994, en Nature 370: 389-391 y en la Patente de Estados Unidos N° 6.297.053. Los expertos en la técnica conocen bien otros procedimientos de mutagénesis.

En una realización de la invención el 'ligando específico doble' es un fragmento Fv monocatenario. En una realización alternativa de la invención, el 'ligando específico doble' consiste en un formato Fab.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona ácido nucleico que codifica al menos un 'ligando específico doble' como se define en el presente documento.

Un experto en la técnica apreciará que, dependiendo del aspecto de la invención, ambos antígenos o epítopos pueden unirse simultáneamente a la misma molécula de anticuerpo. Como alternativa, estos pueden competir por la unión con la misma molécula de anticuerpo. Por ejemplo, cuando ambos epítopos se unen simultáneamente, ambos dominios variables de un ligando específico doble pueden unirse independientemente a sus epítopos diana. Cuando los dominios compiten, el dominio variable puede unirse a su diana pero no al mismo tiempo que el otro dominio variable se une a su diana afín; o el primer dominio variable puede unirse a su diana, pero no al mismo tiempo que el segundo dominio variable se une a su diana afín.

10 Las regiones variables pueden proceder de anticuerpos dirigidos contra antígenos o epítopos diana. Como alternativa pueden proceder de un repertorio de dominios de anticuerpo sencillo tales como los expresados sobre la superficie de bacteriófagos filamentosos. La selección puede realizarse como se describe más adelante.

En general, las moléculas de ácido nucleico y las construcciones vectoriales que son necesarias para la realización de la presente invención pueden construirse y manipularse como se indica en los manuales de laboratorio convencionales, tales como Sambrook y col. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, Estados Unidos.

20 La manipulación de los ácidos nucleicos útiles en la presente invención se realiza normalmente en vectores recombinantes.

Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un vector que comprende ácido nucleico que codifica al menos un 'ligando específico doble' como se define en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, vector se refiere a un elemento distinto que se usa para introducir ADN heterólogo en las células para su expresión y/o replicación. Los procedimientos mediante los cuales se selecciona o construye, y posteriormente, se usan dichos vectores son bien conocidos por un experto habitual en la técnica. Numerosos vectores se encuentran disponibles al público, incluyendo plásmidos bacterianos, bacteriófagos, cromosomas artificiales y vectores episomales. Dichos vectores pueden usarse para clonación simple y mutagénesis; como alternativa se emplean vectores de expresión génica. Puede seleccionarse un vector de uso de acuerdo con la invención que incorpore una secuencia codificante polipeptídica de un tamaño deseado, normalmente de 0,25 kilobases (kb) a 40 kb o más de longitud. Una célula huésped adecuada se transforma con el vector después de manipulaciones de clonación *in vitro*. Cada vector contiene diversos componentes funcionales que generalmente incluyen un sitio (o "poliengarce") de clonación, un origen de replicación y al menos un gen marcador de selección. Si el vector determinado es un vector de expresión, este posee adicionalmente uno o más de los siguientes compontes: un elemento potenciador, un promotor, secuencias señal y de terminación de la transcripción, cada una de ellos situado cerca del sitio de clonación, de tal manera que están unidos operativamente al gen que codifica un ligando de acuerdo con la invención.

40 Ambos vectores de clonación y de expresión generalmente contienen secuencias de ácido nucleico que permiten que el vector se replique en una o más células huésped seleccionadas. Normalmente en los vectores de clonación, esta secuencia es una secuencia que permite que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico huésped e incluye orígenes de replicación o secuencias que se replican de manera autónoma. Dichas secuencias son bien conocidas para diversas bacterias, levaduras y virus. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias Gram negativas, el origen del plásmido de 2 micrómetros es adecuado para levaduras y diversos orígenes virales (por ejemplo, SV 40, adenovirus) son útiles para vectores de clonación en células de mamífero. Generalmente, el origen de replicación no es necesario para vectores de expresión de mamífero, salvo que se usen en células de mamífero, tales como células COS, que pueden replicar altos niveles de ADN.

50 Ventajosamente, un vector de clonación o de expresión puede contener un gen de selección, también denominado marcador de selección. Este gen codifica una proteína que es necesaria para la supervivencia o el crecimiento de células huésped transformadas cultivadas en un medio de cultivo selectivo. Por lo tanto, las células hospedadoras no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a antibióticos y a otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, complementan deficiencias auxotróficas o proporcionan nutrientes críticos que no se encuentran disponibles en los medios de cultivo.

55 Dado que la replicación de vectores que codifican el ligando de acuerdo con la presente invención se realiza más convenientemente en *E. coli*, se usa un marcador de selección de *E. coli*, por ejemplo, el gen de β -lactamasa que

confiere resistencia al antibiótico ampicilina. Este puede obtenerse a partir de plásmidos de *E. coli*, tales como pBR322 o un plásmido pUC tal como pUC18 o pUC 19.

Los vectores de expresión normalmente contienen un promotor que reconoce el organismo huésped y está unido operativamente a la secuencia codificante de interés. Dicho promotor puede ser inducible o constitutivo. La expresión "unido operativamente" se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes descritos están en una relación que los permite actuar de una manera deseada. Una secuencia control "unida operativamente" a una secuencia codificante está ligada de tal manera que la expresión de la secuencia codificada se consigue en condiciones compatibles con las secuencias control.

Los promotores adecuados para su uso con huéspedes procariotas incluyen, por ejemplo, los sistemas promotores de β -lactamasa y lactosa, fosfatasa alcalina, el sistema promotor de triptófano (trp) y promotores híbridos tales como el promotor tac. Los promotores para su uso en sistemas bacterianos generalmente también contendrán una secuencia Shine-Dalgarno unida operativamente a la secuencia codificante.

Los vectores preferidos son vectores de expresión que permiten la expresión de una secuencia de nucleótidos correspondiente a un miembro de una biblioteca polipeptídica. Por tanto, la selección con el primer y/o segundo antígeno o epítipo puede realizarse por propagación y expresión individual de un solo clon que expresa el miembro de la biblioteca polipeptídica o mediante el uso de cualquier sistema de presentación por selección. Como se describe anteriormente, el sistema de presentación por selección preferido es una presentación en bacteriófagos. Por tanto, pueden usarse vectores de fagos o fagémidos, por ejemplo, pIT1 o pIT2. Las secuencias líder útiles en la invención incluyen pelB, stII, ompA, phoA, bla y pelA. Un ejemplo son los vectores fagémidos que tienen un origen de replicación de *E. coli* (para la replicación bicatenaria) y también un origen de replicación de fagos (para la producción de ADN monocatenario). La manipulación y expresión de dichos vectores es bien conocida en la técnica (Hoogenboom y Winter (1992) citado anteriormente; Nissim y col. (1994) citado anteriormente). En resumen, el vector contiene un gen de β -lactamasa para conferir selectividad sobre el fagémido y un promotor lac aguas arriba de un casete de expresión que consiste (del extremo N al extremo C) en una secuencia líder pelB (que dirige el polipéptido expresado al espacio periplásmico), un sitio de clonación múltiple (para la clonación de la versión de nucleótido del miembro de la biblioteca), opcionalmente, una o más etiquetas peptídicas (para la detección), opcionalmente, uno más codones de terminación TAG y la proteína de fago pIII. Por tanto, usando diversas cepas supresoras y no supresoras de *E. coli* y con la adición de glucosa, isopropil-tio- β -D-galactósido (IPTG) o un fago auxiliar, tal como VCS M13, el vector puede replicarse como un plásmido sin expresión, producir grandes cantidades del miembro de la biblioteca polipeptídica o producir fagos, algunos de los cuales contienen en su superficie al menos una copia de la fusión polipéptido-pIII.

La construcción de vectores que codifican ligandos de acuerdo con la invención emplea técnicas de ligamiento convencionales. Los vectores o fragmentos de ADN aislados se escinden, se adaptan y vuelven a ligarse en la forma deseada para generar el vector necesario. Si se desea, puede realizarse un análisis de una manera conocida, para confirmar que en el vector construido están presentes las secuencias correctas. Los expertos en la técnica conocen bien procedimientos adecuados para construir vectores de expresión, preparar transcritos *in vitro*, introducir ADN en células hospedadoras y realizar análisis para evaluar la expresión y función. La presencia de la secuencia génica en una muestra se detecta, o su amplificación y/o expresión se cuantifica, mediante procedimientos convencionales, tales como análisis de Southern o de Northern, transferencia de Western, transferencia puntual de ADN, ARN o proteínas, hibridación *in situ*, inmunocitoquímica o análisis de secuencias de moléculas de ácido nucleico o de proteínas. Los expertos en la técnica contemplarán fácilmente cómo pueden modificarse estos procedimientos, si se desea.

Estructura de ligandos

De acuerdo con un aspecto de la invención, dos o más dominios de unión a epítipo no complementarios se ligan de manera que están en una conformación cerrada como se define en el presente documento. Ventajosamente, después pueden unirse a un esqueleto que puede ser, como una alternativa, o adicionalmente, un engarce descrito en el presente documento, facilitar la formación y/o mantenimiento de la conformación cerrada de los sitios de unión a epítipo con respecto a otro. Como alternativa, usando regiones marco conservadas armazón o esqueleto, pueden construirse polipéptidos de dominio variable sencillo del anticuerpo anti-CD40L monomérico de la invención como se indica en el presente documento.

(I) Esqueletos

Como se ha indicado anteriormente, los esqueletos pueden estar basados en moléculas de inmunoglobulina o, en origen, pueden no ser moléculas de inmunoglobulina. Los esqueletos de inmunoglobulina preferidos, como se define en el presente documento, incluyen uno cualquiera o más de los seleccionados a partir de: una molécula de inmunoglobulina que comprende al menos (i) el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo; o (ii) el dominio CH1 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1 y CH2 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1, CH2 y CH3 de una cadena pesada de anticuerpo; o cualquiera del subconjunto (ii) junto con el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo. También puede incluirse un dominio de región bisagra. Dichas

combinaciones de dominios pueden, por ejemplo, simular anticuerpos naturales, tales como IgG o IgM, o fragmentos de los mismos, tales como moléculas Fv, scFv, Fab o F(ab')₂. Los expertos en la técnica se percatarán de que esta lista no pretende ser exhaustiva.

(II) Almacenes de proteínas

- 5 Cada dominio de unión a epítipo comprende un almacén de proteína y una o más CDR que están implicadas en la interacción específica del dominio con uno o más epítipos. Ventajosamente, un dominio de unión a epítipo de acuerdo con la presente invención comprende tres CDR. Los almacenes de proteína adecuados, además de los basados en dominios de inmunoglobulina, también pueden estar basados en almacenes o esqueletos de proteína que no son dominios de inmunoglobulina. Por ejemplo, como almacenes, se han usado receptores bacterianos naturales, tales como SpA, para injertar las CDR para generar ligandos que se unen específicamente a uno o más epítipos. En el documento US 5.831.012 se describen detalles de este procedimiento. Otros almacenes adecuados incluyen los que se basan en fibronectina y anticuerpos (Affibody, Bromma, Suiza). En el documento WO 98/58965 se describen detalles de procedimientos adecuados. Otros almacenes adecuados incluyen lipocalina y CTLA4, como describen Beuken y col., en J. Mol. Biol. (2001) 310, 591-601, y almacenes tales como los descritos en el documento WO0069907 (Medical Research Council), que están basados, por ejemplo, en la estructura en anillo de la chaperona GroEL bacteriana u otros polipéptidos chaperona. Otros almacenes basados en inmunoglobulina que pueden usarse de acuerdo con la invención incluyen los basados en la clase A de receptores de LDL, monómeros y multímeros de dominio EGF y almacenes disponibles en Biorex (King of Prussia, PA) o Avidia (Mountain View, CA). Por ejemplo, en los documentos WO05/040229, WO04/044011 y US20050089932, se describen otros almacenes que pueden usarse que no son de inmunoglobulina.

Almacenes para su uso en la construcción de ligandos.

i. Selección de la conformación de cadena principal

- 25 Todos los miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas comparten un plegamiento similar para su cadena polipeptídica. Por ejemplo, aunque los anticuerpos son muy diversos, en cuanto a su secuencia primaria, la comparación de secuencias y estructuras cristalográficas ha revelado que, en contra de lo esperado, cinco de los seis bucles de unión a antígeno de los anticuerpos (H1, H2, L1, L2, L3) adoptan un número limitado de conformaciones de cadena principal, o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol., 196: 901; Chothia y col. (1989) Nature, 342: 877). Por tanto, un análisis de longitudes de bucle y de restos clave han permitido predecir conformaciones de la cadena principal de H1, H2, L1, L2 y L3 encontradas en la mayoría de los anticuerpos humanos (Chothia y col. (1992) J. Mol. Biol., 227: 799; Tomlinson y col. (1995) EMBO J., 14: 4628; Williams y col. (1996) J. Mol. Biol., 264: 220). Aunque la región H3 es mucho más diversa, en cuanto a secuencia, longitud y estructura (debido al uso de segmentos D), ésta también forma un número limitado de conformaciones de cadena principal para pequeñas longitudes de bucle que dependen de la longitud y presencia de restos, o tipos de restos, particulares, en posiciones clave en el bucle y en la región marco conservada del anticuerpo. (Martin y col. (1996) J. Mol. Biol., 263: 800; Shirai y col. (1996) FEBS Letters, 399: 1).

- Los ligandos de la presente invención se seleccionan y/o ensamblan ventajosamente a partir bibliotecas de dominios, tales como bibliotecas de dominios V_H y/o bibliotecas de dominios V_L. Además, los propios ligandos de la invención pueden proporcionarse en forma de bibliotecas. En un aspecto de la presente invención, se diseñan bibliotecas de ligandos y/o de dominios en las que se han seleccionado determinadas longitudes de bucle y restos clave para garantizar que se conoce la conformación de la cadena principal de los miembros. Ventajosamente, para minimizar los cambios que son no funcionales, estas son conformaciones reales de las moléculas de la superfamilia de inmunoglobulina encontradas en la naturaleza, como se ha indicado anteriormente. Los segmentos del gen V de línea germinal sirven como una región marco conservada básica adecuada para construir bibliotecas de anticuerpos o de receptores de linfocitos T; también se usan otras secuencias. Pueden producirse variaciones a una baja frecuencia, de tal manera que un pequeño número de miembros funcionales puede poseer una conformación de cadena principal alterada, que no afecta a su función.

- La teoría de la estructura canónica también se usa para evaluar el número de diferentes conformaciones de cadena principal codificada por ligandos, para predecir la conformación de cadena principal basándose en secuencias del ligando y para seleccionar restos para diversificación que no afectan a la estructura canónica. Se sabe que, en el dominio V_K humano, el bucle L1 puede adoptar una de cuatro estructuras canónicas, el bucle L2 tiene una sola estructura canónica y que el 90 % de los dominios V_K humanos adoptan una de cuatro o cinco estructuras canónicas para el bucle L3 (Tomlinson y col. (1995) citado anteriormente); por tanto, solo en el dominio V_K, pueden combinarse diferentes estructuras canónicas para crear una serie de conformaciones de cadena principal diferentes. Dado que el dominio V_K codifica una serie diferente de estructuras canónicas para los bucles L1, L2 y L3 y que los dominios V_K y V_L pueden emparejarse con cualquier dominio V_H que pueda codificar diversas estructuras canónicas para los bucles H1 y H2, el número de combinaciones de estructura canónica observado para estos cinco bucles es muy grande. Esto implica que la generación de diversidad en la conformación de cadena principal puede ser esencial para la producción de una amplia diversidad de especificidades de unión. Sin embargo, construyendo una biblioteca de anticuerpos, basada en una conformación de cadena principal conocida sencilla, se ha encontrado que, en contra de lo esperado, no se requiere diversidad en la conformación de cadena principal para generar suficiente diversidad

para dirigir sustancialmente a todos los antígenos. Incluso más sorprendentemente, la conformación de cadena principal sencilla no necesita ser una estructura consenso - puede usarse una conformación de origen natural sencilla como base de una biblioteca completa. Por tanto, en un aspecto preferido, los ligandos de la invención poseen una conformación de cadena principal conocida sencilla.

5 La conformación de cadena principal sencilla que se selecciona es preferentemente habitual entre moléculas del tipo de la superfamilia de inmunoglobulinas en cuestión. Una conformación es habitual cuando se observa que adopta un número significativo de moléculas de origen natural. Por consiguiente, en un aspecto preferido de la invención, la aparición natural de las diferentes conformaciones de cadena principal para cada bucle de unión de un dominio de inmunoglobulina se considera individualmente y después se selecciona un dominio variable de origen natural que
10 posee la combinación deseada de conformaciones de cadena principal para los diferentes bucles. Si no se dispone de ninguno, puede seleccionarse el equivalente más próximo. Se prefiere que la combinación deseada de conformaciones de cadena principal para los diferentes bucles se cree seleccionando segmentos génicos de línea germinal que codifiquen las conformaciones de cadena principal deseadas. Se prefiere más que los segmentos génicos de línea germinal seleccionados se expresen frecuentemente en la naturaleza, y se prefiere más que estos sean los más frecuentemente expresados de todos los segmentos génicos de línea germinal natural.

En el diseño de ligandos o bibliotecas de los mismos la incidencia de las diferentes conformaciones de cadena principal para cada uno de los bucles de unión a antígeno puede considerarse individualmente. Para H1, H2, L1, L2 y L3, se selecciona una conformación determinada adoptada por entre el 20 % y el 100 % de los bucles de unión a antígeno de moléculas de origen natural. Normalmente, esta incidencia observada es superior al 35 % (es decir
20 entre el 35 % y 100 %) y, de manera ideal, superior al 50 % o incluso superior al 65 %. Dado que la inmensa mayoría de bucles H3 no tiene estructuras canónicas, es preferible seleccionar una conformación de cadena principal que sea habitual entre estos bucles que no presentan estructuras canónicas. Por lo tanto, para cada uno de los bucles, se selecciona la conformación más frecuentemente observada en el repertorio natural. En anticuerpos humanos, las estructuras canónicas (CS, *Canonical Structures*) más conocidas para cada bucle son las siguientes:
25 H1 - CS 1 (79 % del repertorio expresado), H2 - CS 3 (46 %), L1 - CS 2 de V_K (39 %), L2 - CS 1 (100 %), L3 - CS 1 de V_K (36 %) (el cálculo supone una proporción $\kappa:\lambda$ de 70:30, Hood y col. (1967) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 48: 133). Para bucles H3 que tienen estructuras canónicas, una longitud de la CDR3 (Kabat y col. (1991) Sequences of proteins of immunological interest, U.S. Department of Health and Human Services) de siete restos con un puente salino desde el resto 94 al resto 101 parece ser la más habitual. Hay al menos 16 secuencias de anticuerpos humanos en la biblioteca de datos EMBL con la longitud de H3 y restos clave necesarios para formar esta conformación y al menos dos estructuras cristalográficas en el banco de datos de proteínas que pueden usarse como una base para el modelado de anticuerpos (2cgr e ltet). Los segmentos génicos de línea germinal más frecuentemente expresados que tienen esta combinación de estructuras canónicas son el segmento V_H 3-23 (DP-47), el segmento J_H JH4b, el segmento V_K O2/O12 (DPK9) y el segmento J_K , J_K1 . Los segmentos V_H DP45 y DP38
35 son también adecuados. Estos segmentos pueden por tanto usarse en combinación como una base para construir una biblioteca con la conformación de cadena principal sencilla deseada.

Como alternativa, en lugar de seleccionar la conformación de cadena principal sencilla basándose en la aparición natural de las diferentes conformaciones de cadena principal de cada uno de los bucles de unión en aislamiento, la aparición natural de combinaciones de conformaciones de cadena principal se usa como base para seleccionar la
40 conformación de cadena principal sencilla. En el caso de anticuerpos, por ejemplo, puede determinarse la aparición natural de combinaciones de estructuras canónicas para cualquiera de dos, tres, cuatro, cinco o seis de los bucles de unión a antígeno. En el presente documento, se prefiere que la conformación seleccionada sea habitual en anticuerpos de origen natural y se prefiere más que se observe más frecuentemente en el repertorio natural. Por tanto, en anticuerpos humanos, por ejemplo, cuando se consideran combinaciones naturales de los cinco bucles de unión a antígeno, H1, H2, L1, L2 y L3, se determina la combinación más frecuente de estructuras canónicas y después se combina con la conformación más conocida para el bucle H3, como una base para seleccionar la conformación de cadena principal sencilla.

ii. Diversificación de la estructura canónica

Habiendo seleccionado diversas conformaciones de cadena principal conocidas o, preferentemente una
50 conformación de cadena principal conocida sencilla, pueden construirse ligandos de acuerdo con la invención o bibliotecas para su uso en la invención, modificando el sitio de unión de la molécula para generar un repertorio con diversidad funcional y/o estructural. Esto significa que se generan variantes de tal manera que posean suficiente diversidad en su estructura y/o en su función de modo que puedan proporcionar una serie de actividades.

La diversidad deseada se genera normalmente cambiando la molécula seleccionada en una o más posiciones. Las
55 posiciones a modificar pueden elegirse al azar o se seleccionan de modo preferente. Por tanto, la variación puede realizarse por aleatorización, mediante la cual el aminoácido residente se sustituye por cualquier aminoácido o análogo del mismo, natural o sintético, produciendo una gran cantidad de variantes o sustituyendo el aminoácido residente por uno o más de un subconjunto de aminoácidos definido, produciendo un número de variantes más limitado.

Se han descritos diversos procedimientos para introducir dicha diversidad. Puede usarse PCR propensa a error (Hawkins y col. (1992) J. Mol. Biol., 226: 889), mutagénesis química (Deng y col. (1994) J. Biol. Chem., 269: 9533) o cepas mutantes bacterianas (Low y col. (1996) J. Mol. Biol., 260: 359) para introducir mutaciones al azar en los genes que codifican la molécula. En la técnica se conocen bien procedimientos para mutar posiciones seleccionadas e incluyen el uso de oligonucleótidos con emparejamiento erróneo u oligonucleótidos degenerados, con o sin el uso de PCR. Por ejemplo, se han creado diversas bibliotecas de anticuerpos sintéticos dirigiendo mutaciones a los bucles de unión a antígeno. La región H3 de un Fab de unión al toxoide tetánico humano se ha aleatorizado para crear una serie de nuevas especificidades de unión (Barbas y col. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 89: 4457). Se han añadido regiones H3 y L3 aleatorias o semi-aleatorias a segmentos del gen V de línea germinal para producir grandes bibliotecas con regiones marco conservadas no mutadas (Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbas y col. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 89: 4457; Nissim y col. (1994) EMBO J., 13: 692; Griffiths y col. (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruif y col. (1995) J. Mol. Biol., 248: 97). Dicha diversificación se ha ampliado para incluir algunos o todos los otros bucles de unión a antígeno (Crameri y col. (1996) Nature Med., 2: 100; Riechmann y col. (1995) Bio/Technology, 13: 475; Morphosys, WO97/08320, citado anteriormente).

Dado que la aleatorización de bucles permite crear aproximadamente más de 10^{15} estructuras solo para H3 y una gran cantidad de variantes similares para los otros cinco bucles, no es factible el uso de tecnología de transformación normal o incluso el uso de sistemas acelulares para producir una biblioteca que represente todas las combinaciones posibles. Por ejemplo, en una de las bibliotecas más grandes hasta ahora construida, se generaron 6×10^{10} anticuerpos diferentes, que es solo una fracción de la posible diversidad para una biblioteca de este diseño (Griffiths y col. (1994) citado anteriormente).

En una realización preferida, solo se diversifican los restos que están directamente implicados en la creación o modificación de la función de la molécula deseada. Para muchas moléculas, la función será unirse a una diana y por lo tanto la diversidad debe concentrarse en el sitio de antígeno diana, evitando al mismo tiempo el cambio de restos que son cruciales para el empaquetamiento global de la molécula o para mantener la conformación de cadena principal seleccionada.

Diversificación de la secuencia canónica aplicada a dominios de anticuerpo

En el caso de los ligandos de la invención, el sitio de unión para la diana es más frecuentemente el sitio de unión a antígeno. Por tanto, en un aspecto muy preferido, la invención proporciona bibliotecas de, o para el ensamblaje de, ligandos de anticuerpo en los que solo se modifican los restos en el sitio de unión a antígeno. Estos restos son extremadamente diversos en el repertorio de anticuerpos humanos y se sabe que establecen contactos en complejos de antígeno/anticuerpo de alta resolución. Por ejemplo, se sabe que, en L2, las posiciones 50 y 53 son diversas en anticuerpos de origen natural y se observa que establecen contacto con el antígeno. Por otro lado, la estrategia convencional habría sido diversificar todos los restos en la Región Determinante de la Complementariedad (CDR1) correspondiente definida por Kabat y col. (1991, citado anteriormente), unos siete restos en comparación con los dos diversificados en la biblioteca para su uso de acuerdo con la invención. Esto representa una mejora significativa en cuanto a la diversidad funcional necesaria para crear una serie de especificidades de unión a antígeno.

En la naturaleza, la diversidad de anticuerpos es el resultado de dos procesos: recombinación somática de segmentos génicos V, D y J de línea germinal para crear un repertorio primario virgen (denominado diversidad de línea germinal y de unión) e hipermutación somática de los genes V reordenados resultantes. El análisis de secuencias de anticuerpos humanos ha mostrado que la diversidad en el repertorio primario está enfocada en el centro del sitio de unión a antígeno mientras que la hipermutación somática propaga diversidad a regiones en la periferia del sitio de unión a antígeno que está muy conservado en el repertorio primario (véase Tomlinson y col. (1996) J. Mol. Biol., 256: 813). Esta complementariedad probablemente ha evolucionado como una estrategia eficaz para investigar espacios de secuencias y, aunque aparentemente exclusiva para anticuerpos, puede aplicarse fácilmente a otros repertorios de polipéptidos. Los restos que se modifican son un subconjunto de aquellos que forman el sitio de unión para la diana. Si se desea, se diversifican diferentes subconjuntos (incluyendo solapamiento) de restos en el sitio de unión diana en diferentes fases durante la selección.

En el caso de un repertorio de anticuerpos, se crea un repertorio 'virgen' inicial en el que se diversifican algunos de los restos, pero no todos, en el sitio de unión a antígeno. Como se usa en el presente documento, en este contexto, el término "virgen" se refiere a moléculas de anticuerpo que no tienen diana predeterminada. Estas moléculas se asemejan a las que están codificadas por genes de inmunoglobulina de un individuo que no se ha sometido a diversificación inmunitaria, como ocurre en fetos y recién nacidos, cuyos sistemas inmunitarios aún no se han expuesto a una amplia diversidad de estímulos antigénicos. Después, este repertorio se selecciona contra una serie de antígenos o epítomos. Si se requiere, después puede introducirse diversidad adicional fuera de la región diversificada en el repertorio inicial. Este repertorio maduro puede seleccionarse para modificar la función, la especificidad o la afinidad.

La invención proporciona dos repertorios vírgenes diferentes de dominios de unión para la construcción de ligandos, o una biblioteca virgen de ligandos, en la que se modifican algunos o todos los restos en el sitio de unión a antígeno. La biblioteca "primaria" simula el repertorio primario natural, con diversidad restringida a restos en el centro del sitio

de unión a antígeno que son diversos en los segmentos del gen V de línea germinal (diversidad de línea germinal) o se diversifica durante el proceso de recombinación (diversidad de unión). Los restos que están diversificados incluyen, pero sin limitación, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H96, H97, H98, L50, L53, L91, L92, L93, L94 y L96. En la biblioteca "somática", la diversidad se restringe a restos que están diversificados durante el proceso de recombinación (diversidad de unión) o están muy mutados desde el punto de vista somático). Los restos que están diversificados incluyen, pero sin limitación: H31, H33, H35, H95, H96, H97, H98, L30, L31, L32, L34 y L96. Se sabe que todos los restos indicados anteriormente como adecuados para diversificación en estas bibliotecas establecen contactos en uno o más complejos de anticuerpo-antígeno. Dado que en ambas bibliotecas, no se modifican todos los restos en el sitio de unión a antígeno, durante la selección se incorpora diversidad adicional variando los otros restos, si se desea hacerlo. Será obvio para un experto en la técnica que puede usarse cualquier subconjunto de cualquiera de estos restos (o restos adicionales que comprenden el sitio de unión a antígeno) para la diversificación inicial y/o posterior del sitio de unión a antígeno.

En la construcción de bibliotecas para su uso en la invención, la diversificación de posiciones seleccionadas se realiza normalmente a nivel de ácido nucleico, modificando en esa posición la secuencia codificante que especifica la secuencia del polipéptido de tal manera que pueda incorporarse un número de aminoácidos posibles (los 20 o un subconjunto de los mismos). Usando la nomenclatura de la IUPAC, el codón más versátil es NNK, que codifica todos los aminoácidos, así como el codón de terminación TAG. El codón NNK se usa preferentemente para introducir la diversidad requerida. También pueden usarse otros codones que consiguen la misma finalidad, incluyendo el codón NNN, que conduce a la producción de codones de terminación adicionales TGA y TAA.

Una característica de la diversidad de la cadena lateral en el sitio de unión a antígeno de los anticuerpos humanos es un sesgo pronunciado que favorece determinados restos de aminoácidos. Si se suma la composición de aminoácidos de las diez posiciones más diversas en cada una de las regiones V_H , V_K y V_L , más del 76 % de la diversidad de la cadena lateral procede solo de siete restos diferentes, que son serina (24 %), tirosina (14 %), asparagina (11 %), glicina (9 %), alanina (7 %), aspartato (6 %) y treonina (6 %). Este sesgo hacia restos hidrófilos y restos pequeños que pueden proporcionar flexibilidad a la cadena principal probablemente refleja la evolución de superficies que están predispuestas a unirse a una amplia diversidad de antígenos o epítomos y puede ayudar a explicar la promiscuidad requerida de anticuerpos en el repertorio primario.

Dado que es preferible simular esta distribución de aminoácidos, la distribución de aminoácidos en las posiciones a variar simula preferentemente la observada en el sitio de unión a antígeno de los anticuerpos. Dicho sesgo en la sustitución de aminoácidos que permite la selección de determinados polipéptidos (no solo polipéptidos de anticuerpo) contra una serie de antígenos diana se aplica fácilmente a cualquier repertorio de polipéptidos. Existen diversos procedimientos para sesgar la distribución de aminoácidos en la posición a modificar (incluyendo el uso de mutagénesis trinucleotídica, véase el documento WO97/08320), de los cuales el procedimiento preferido, debido a la facilidad de síntesis, es el uso de codones degenerados convencionales. Comparando el perfil de aminoácidos codificado por todas las combinaciones de codones degenerados (con degeneración sencilla, doble, triple y cuádruple en las mismas proporciones en cada posición) con el uso de aminoácidos naturales es posible calcular el codón más representativo. Los codones (AGT) (AGC) T, (AGT) (AGC) C y (AGT) (AGC) (CT)- es decir, DVT, DVC y DVY, respectivamente usando la nomenclatura de la IUPAC, son los que más se acercan al perfil de aminoácidos deseado: estos codifican 22 % de serina y 11 % de tirosina, asparagina, lisina, alanina, aspartato, treonina y cisteína. Por tanto, las bibliotecas se construyen, preferentemente, usando cualquiera de los codones DVT, DVC o DVY en cada una de las posiciones diversificadas.

Semivida aumentada

In vivo, los anticuerpos monovalentes PEGilados anti-CD40L como se describen en el presente documento confieren una ventaja clara sobre los polipéptidos de anticuerpos no PEGilados, porque las moléculas de anticuerpos PEGilados tendrán una semivida *in vivo* muy prolongada. Sin quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que la semivida aumentada de las moléculas descritas en el presente documento se confiere por el mayor tamaño hidrodinámico del polipéptido que resulta de la unión del polímero o los polímeros de PEG. Más específicamente, se cree que dos parámetros desempeñan un papel importante en la determinación de la semivida en suero de polipéptidos de anticuerpos PEGilados. El primer criterio es la naturaleza y el tamaño de la unión de PEG, es decir, si el polímero usado es simplemente una cadena lineal o una cadena ramificada/bifurcada, en la que la cadena ramificada/ bifurcada da lugar a una semivida más larga. El segundo es la localización del resto o restos de PEG en el polipéptido del anticuerpo en el formato final y cuantos brazos de PEG no modificado "libres" tiene la molécula. El tamaño hidrodinámico resultante del polipéptido de anticuerpo PEGilado, según se estima, por ejemplo, mediante cromatografía de exclusión por tamaño, refleja la semivida en suero de la molécula. En consecuencia, cuanto mayor sea el tamaño hidrodinámico de la molécula PEGilada, mayor será la semivida en suero.

La semivida aumentada es útil en aplicaciones *in vivo* de inmunoglobulinas, especialmente anticuerpos y más especialmente fragmentos de anticuerpo de pequeño tamaño. Dichos fragmentos (Fvs, Fabs, scFv, dAbs) experimentan una eliminación rápida del cuerpo; por lo tanto, aunque son capaces de alcanzar la mayoría de las partes del cuerpo rápidamente y son rápidos de producir y fáciles de manipular, sus aplicaciones *in vivo* se han visto limitadas por su persistencia únicamente breve *in vivo*.

En un aspecto, un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L como se describe en el presente documento se estabiliza *in vivo* mediante fusión con un resto, tal como PEG, que aumenta el tamaño hidrodinámico del polipéptido de anticuerpo. Los expertos en la materia estarán familiarizados con procedimientos para análisis farmacocinético y determinación de la semivida. Pueden encontrarse detalles en Kenneth y col.: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists y en Peters y col., Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996). También se hace referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi y D Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª edición Rev. ex (1982), que describe parámetros farmacocinéticos tales como las semividas α t y β t y el área bajo la curva (ABC).

Normalmente, la semivida de un polipéptido de anticuerpo PEGilado como se describe en el presente documento aumenta en 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más en relación con un dAb no PEGilado (en el que el polipéptido de anticuerpo del polipéptido de anticuerpo PEGilado y del polipéptido de anticuerpo no PEGilado son iguales). Son posibles aumentos en el intervalo de 2x, 3x, 4x, 5x, 7x, 10x, 20x, 30x, 40x y hasta 50x o más de la semivida. Como alternativa, o además, son posibles aumentos en el intervalo de hasta 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 150x de la semivida.

Las semividas (α t $\frac{1}{2}$ y β t $\frac{1}{2}$) y el ABC pueden determinarse a partir de una curva de concentración en suero del ligando frente al tiempo. Puede usarse el paquete de análisis WinNonlin (disponible en Pharsight Corp., Mountain View, CA 94040, Estados Unidos), por ejemplo, para modelar la curva. En una primera fase (la fase α), el ligando experimenta principalmente distribución en el paciente, con algo de eliminación. Una segunda fase (fase β) es la fase terminal cuando el ligando se ha distribuido y la concentración en suero está reduciéndose a medida que el ligando se elimina del paciente. La semivida α es la semivida de la primera fase y la semivida β es la semivida de la segunda fase. "Semivida" como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a la semivida global de un dominio variable sencillo de anticuerpo de la invención determinada mediante modelización no compartimental (a diferencia de la modelización bifásica, por ejemplo). La semivida β es una medición del tiempo que tarda la cantidad de monómero o multímero de dAb en eliminarse del mamífero al que se administra. Por lo tanto, ventajosamente, la presente invención proporciona una composición que contiene dAb, por ejemplo, una composición de grupo efector dAb, que tiene una semivida α en el intervalo de 0,25 horas a 6 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1,3 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. Además o como alternativa, una composición que contenga dAb tendrá una semivida α en el intervalo de hasta e incluyendo 12 horas. En una realización, el límite superior del intervalo es 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 horas. Un ejemplo de un intervalo adecuado es 1,3 a 6 horas, 2 a 5 horas o 3 a 4 horas.

Ventajosamente, la presente invención proporciona una composición que contiene dAb que comprende un ligando de acuerdo con la invención que tiene una semivida β en el intervalo de 1-170 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. Además, o como alternativa, una composición que contiene dAb, por ejemplo, una composición de grupo efector dAb tiene una semivida β en el intervalo de hasta e incluyendo 21 días. En una realización, el límite superior del intervalo es 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días o 20 días. Ventajosamente una composición que contiene dAb de acuerdo con la invención tendrá una semivida β en el intervalo de 2-100 horas, 4-80 horas y 10-40 horas. En una realización adicional, estará en el intervalo de 12-48 horas. En una realización adicional más, estará en el intervalo de 12-26 horas. La presente invención proporciona una composición que contiene dAb que comprende un ligando de acuerdo con la invención que tiene una semivida en el intervalo de 1-170 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es 1,3 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas. Además, o como alternativa, una composición que contiene dAb, por ejemplo, una composición de grupo efector dAb tiene una semivida en el intervalo de hasta e incluyendo 21 días. En una realización, el límite superior del intervalo es de 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días o 20 días.

Además, o como alternativa a los criterios anteriores, la presente invención proporciona una composición que contiene dAb que comprende un ligando de acuerdo con la invención, que tiene un valor de ABC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg.min/ml o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200 o 300 mg.min/ml. Además, o como alternativa, un ligando o composición de acuerdo con la invención tiene un ABC en el intervalo de hasta 600 mg.min/ml. En una realización, el límite superior del intervalo es 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75 o 50 mg.min/ml. Ventajosamente, un ligando de acuerdo con la invención tendrá un ABC en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en: de 15 a 150 mg.min/ml, de 15 a 100 mg.min/ml, de 15 a 75 mg.min/ml y de 15 a 50 mg.min/ml.

Los ligandos de acuerdo con la invención, incluyendo, mono, bi y multiespecíficos, en una configuración de los mismos, son capaces de unirse a una o más moléculas, lo que puede aumentar la semivida del ligando *in vivo*. Normalmente, dichas moléculas son polipéptidos que aparecen naturalmente *in vivo* y que resisten la degradación o retirada por mecanismos endógenos que eliminan material no deseado del organismo. Por ejemplo, la molécula que aumenta la semivida del organismo puede seleccionarse de las siguientes:

proteínas de la matriz extracelular; por ejemplo colágeno, lamininas, integrinas y fibronectina. Los colágenos son las principales proteínas de la matriz extracelular. Se conocen en la actualidad aproximadamente 15 tipos de

moléculas de colágeno, halladas en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo, colágeno de tipo I (que representa el 90 % del colágeno del cuerpo) hallado en hueso, piel, tendón, ligamentos, córnea, órganos internos o colágeno de tipo II hallado en cartílagos, disco intervertebrales, notocorda, humor vítreo del ojo.

Proteínas halladas en la sangre, incluyendo:

- 5 proteínas del plasma tales como fibrina, macroglobulina α -2, albúmina del suero, fibrinógeno A, fibrinógeno B, proteína amiloide del suero A, heptaglobina, profilina, ubiquitina, uteroglobulina y microglobulina β -2-;

Enzimas e inhibidores tales como plasminógeno, lisozima, cistatina C, antitripsina alfa 1 e inhibidor de la tripsina pancreática. El plasminógeno es el precursor inactivo de la serina proteasa plasmina de tipo tripsina. Se encuentra normalmente en circulación en el torrente sanguíneo. Cuando el plasminógeno se activa y se convierte en plasmina, despliega un potente dominio enzimático que disuelve las fibras de fibrinógeno que envuelven a las células sanguíneas en un coágulo sanguíneo. Esto se denomina fibrinólisis.

- 10

Proteínas del sistema inmunitario, tales como IgE, IgG, IgM.

Proteínas transportadoras tales como la proteína de unión a retinol, microglobulina α -1.

Defensinas tales como beta-defensina 1, defensinas de neutrófilos 1,2 y 3.

- 15 Proteínas halladas en la barrera hematoencefálica o en tejidos neuronales, tales como los receptores de la melanocortina, mielina, transportador de ascorbato.

Proteínas de fusión de agentes neurofarmacéuticos-ligando específico del receptor de transferrina (véase el documento US5977307); receptor de células endoteliales capilares cerebrales, transferrina, receptor de transferrina, insulina, receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGF 1), receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 2 (IGF 2), receptor de insulina.

- 20

Proteínas localizadas en el riñón, tales como policistina, colágeno de tipo IV, transportador K1 aniónico orgánico, antígeno de Heymann.

Proteínas localizadas en el hígado, por ejemplo alcohol deshidrogenasa, G250.

Factor de coagulación sanguínea X

- 25 antitripsina α 1

HNF 1 α

Proteínas localizadas en el pulmón, tales como el componente secretor (que se une IgA).

Proteínas localizadas en el corazón, por ejemplo HSP 27. Esta se asocia con miocardiopatía dilatada.

Proteínas localizadas en la piel, por ejemplo queratina.

- 30 Proteínas específicas del hueso, tales como proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), que son un subconjunto de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β que demuestran actividad osteogénica. Los ejemplos incluyen BMP-2, -4, -5, -6, -7 (también denominado proteína osteogénica (OP-1) y 8 (OP-2).

Proteínas específicas de tumores, incluyendo antígeno del trofoblastos humanos, receptor de herceptina, receptor de estrógenos, catepsinas, por ejemplo catepsina B (hallada en hígado y bazo).

- 35 Proteínas específicas de enfermedad, tales como antígenos expresados solamente en linfocitos T activados incluyendo

LAG-3 (gen de activación de linfocitos), ligando de osteoprotegerina (OPGL) véase Nature 402, 304-309; 1999, OX40 (un miembro de la familia del receptor de TNF, expresado en linfocitos T activados y la única molécula de linfocitos T coestimuladores que se sabe que está regulada de forma positiva específicamente en células productoras de virus de leucemia de linfocitos T humana de tipo I HTLV-I). Véase J Immunol. 1 Jul 2000, 165 (1):263-70; metaloproteasas (asociadas con artritis/cánceres), incluyendo CG6512 de *Drosophila*, paraplegina humana, ftsH humana, AFG3L2 humana, ftsH murina; factor del crecimiento angiogénico, incluyendo factor de crecimiento de fibroblastos ácido (FGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-2), factor de crecimiento endotelial vascular/factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF), factor de crecimiento transformante A (TGF α), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), angiogenina, interleucina-3 (IL-3), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas midquina BB (PDGF), fractalquina.

- 40
- 45

Proteínas de estrés (proteínas del choque térmico)

Las HSP se encuentran normalmente intracelularmente. Cuando se encuentran extracelularmente, es un indicador de que una célula ha muerto y ha vertido su contenido. Esta muerte celular no programada (necrosis) solamente se produce cuando, como resultado de traumatismo, enfermedad o lesión y, por lo tanto, *in vivo*, las HSP extracelulares desencadenan una respuesta del sistema inmunitario que luchará contra la infección y la enfermedad. Un específico doble que se une a la HSP extracelular puede localizarse en un sitio de enfermedad.

Proteínas implicadas en el transporte de Fc

Receptor Brambell (también conocido como FcRB):

Este receptor de Fc tiene dos funciones que son ambas potencialmente útiles para liberación.

Las funciones son

(1) El transporte de IgG de la madre al hijo a través de la placenta

(2) La protección de la IgG frente a la degradación prolongando de este modo su semivida en suero de IgG. Se cree que el receptor recicla IgG del endosoma.

Véase Holliger y col., Nat Biotechnol Jul 1997; 15 (7) :632-6.

Otras proteínas implicadas en el transporte de Fc incluyen el receptor de Fc neonatal (FcRn) descrito en Gastinel y col., 1992, PNAS 89:638; y Roopenian y col., 2003, J. Immunol. 170:3528.

Pueden diseñarse ligandos de acuerdo con la invención para que sean específicos para las dianas anteriores sin requerir ningún aumento o aumentar la semivida *in vivo*. Por ejemplo, los ligandos de acuerdo con la invención pueden ser específicos de dianas seleccionadas de las anteriores que sean específicas de tejido, permitiendo de este modo la dirección específica de tejido del ligando específico doble, o un monómero dAb que se une a una diana terapéuticamente relevante específica de tejido, independientemente de ningún aumento en la semivida, aunque esto puede darse como resultado. Además, cuando el ligando o monómero dAb se dirige a riñón o hígado, éste puede redirigir el ligando o monómero dAb a una ruta de eliminación alternativa *in vivo* (por ejemplo, el ligando puede pasar de la eliminación hepática a la eliminación renal).

Los polipéptidos útiles para aumentar la semivida incluyen, pero sin limitaciones, los mostrados en el Anexo I.

Aumento de la estabilidad de la proteasa

Una ventaja adicional de la presente invención es que los dAb PEGilados y los multímeros de dAb descritos en el presente documento poseen mayor estabilidad a la acción de las proteasas. Dependiendo de las condiciones de ensayo, los dAb son generalmente intrínsecamente estables a la acción de las proteasas. En presencia de pepsina, sin embargo, muchos dAb se degradan totalmente a pH 2 debido a que la proteína está desplegada en condiciones ácidas, haciendo de este modo la proteína más accesible a la enzima proteasa. La presente invención proporciona moléculas de dAb PEGiladas, incluyendo multímeros de dAb, en las que se cree que el polímero PEG proporciona protección de la cadena principal polipeptídica debido a la cobertura física de la cadena principal por el polímero PEG, evitando de este modo que la proteasa acceda a la cadena principal polipeptídica y la escinda. En una realización preferida, se genera un dAb PEGilado que tiene un mayor tamaño hidrodinámico (por ejemplo de 200 a 500 kDa) de acuerdo con la invención, debido a que el mayor tamaño hidrodinámico confirmará un mayor nivel de protección de la degradación de proteasa que un dAb PEGilado que tenga un menor tamaño hidrodinámico. En una realización, un monómero o multímero de dominio variable sencillo de anticuerpo ligado a PEG u otro polímero se degrada en no más del 10 % cuando se expone a una o más de pepsina, tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa, en el que si la proteasa es pepsina entonces la exposición se lleva a cabo a pH 2,0 durante 30 minutos, y si la proteasa es una o más de tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa, entonces se lleva a cabo exposición a pH 8,0 durante 30 minutos. En una realización preferida, se degrada un monómero o multímero de dAb ligado a PEG u otro polímero en no más de 10 % cuando se expone a pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos, preferentemente no más del 5 %, y preferentemente no se degrada en absoluto. En una realización preferida adicional, se degrada un multímero de dAb ligado a PEG u otro polímero (por ejemplo, hetero u homodímero, trímero, tetrámero, octámero, etc.) de la invención en menos del 5 %, y preferentemente no se degrada en absoluto en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En una realización preferida, un monómero o multímero de dAb ligado a PEG u otro polímero se degrada en no más del 10 % cuando se expone a tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, preferentemente no más del 5 % y preferentemente no se degrada en absoluto. En una realización preferida adicional, un multímero de dAb ligado a PEG u otro polímero (por ejemplo, hetero u homodímero, trímero, tetrámero, octámero, etc.) de la invención se degrada en menos del 5 %, y preferentemente no se degrada en absoluto en presencia de tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos.

Las relaciones relativas de proteasa: polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo pueden alterarse de acuerdo con la invención para conseguir el nivel deseado de degradación como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la relación entre proteasa y dominio variable sencillo de anticuerpo puede ser de aproximadamente 1:30, a aproximadamente 10:40, a aproximadamente 20:50, a aproximadamente 30:50, a aproximadamente 40:50,

aproximadamente 50:50, aproximadamente 50:40, aproximadamente 50:30, aproximadamente 50:20, aproximadamente 50:10, aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1 y aproximadamente 30:1.

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir la degradación de un dominio variable sencillo de anticuerpo que comprende unir un monómero o multímero de dominio variable sencillo de anticuerpo con un polímero PEG de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. De acuerdo con este aspecto de la invención, el dominio variable sencillo de anticuerpo se degrada en no más del 10 % en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En particular, un multímero de dAb ligado a PEG se degrada en no más del 5 %, y preferentemente no se degrada en absoluto en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En una realización alternativa, el dominio variable sencillo de anticuerpo se degrada en no más del 10 % cuando se expone a la tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, preferentemente no más del 5 %, y preferentemente no se degrada en absoluto.

La degradación de monómeros y multímeros de dAb ligados a PEG de acuerdo con la invención puede medirse usando procedimientos que se conocen bien por los expertos en la materia. Por ejemplo, después de la incubación de un dAb ligado a PEG con pepsina pH 2,0 durante 30 minutos, o con tripsina, elastasa, quimotripsina o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, las muestras de dAb pueden analizarse por filtración en gel, en la que la degradación del monómero o multímero de dAb se demuestra por una banda en el gel de un tamaño molecular menor que un dAb no degradado (es decir, dAb de control no tratado con pepsina, tripsina, quimotripsina, elastasa o carboxipeptidasa). El peso molecular de las bandas de dAb en el gel puede determinarse comparando la migración de la banda con la migración de una escalera de peso molecular (véase Figura 5). Otros procedimientos para medir la degradación de proteínas se conocen en la técnica y pueden adaptarse para evaluar los monómeros y multímeros de dAb ligados a PEG de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas. Dosificación y administración

Los polipéptidos de anticuerpo de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a un sujeto. Normalmente, la composición farmacéutica comprende un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L monovalente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" excluye medio de cultivo tisular que comprenda suero bovino o de caballo. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición. Las sustancias farmacéuticamente aceptables incluyen cantidades minoritarias de sustancias adyuvantes tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian el período de caducidad o eficacia del polipéptido de anticuerpo.

Las composiciones como se describen en el presente documento pueden estar en diversas formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo pretendido de administración y de la aplicación terapéutica. Composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infundibles, tales como composiciones similares a las usadas para inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos. El modo preferido de administración es parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular).

Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración farmacológica. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtrado. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y liofilización, que produce un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada estéril del mismo. La fluidez apropiada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos.

Los polipéptidos de anticuerpos descritos en el presente documento pueden administrarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo preferido de administración es inyección intravenosa o infusión. El polipéptido también puede administrarse por inyección intramuscular o subcutánea.

Como apreciarán los expertos en la materia, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo puede prepararse con un vehículo que protegerá el compuesto contra liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Los dominios variables de inmunoglobulina sencillos y otros polipéptidos de anticuerpo monovalentes relativamente pequeños están bien adaptados para formulación como preparaciones de liberación prolongada debido, en parte, a su pequeño tamaño, el número de moles por dosis puede ser significativamente mayor que la dosificación de, por ejemplo, anticuerpos de tamaño completo. Pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Puede proporcionarse absorción prolongada de composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Muchos procedimientos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o se conocen en general por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978. Se describen procedimientos adicionales aplicables a la liberación controlada o prolongada de agentes polipeptídicos tales como los polipéptidos de anticuerpos monovalentes desvelados en el presente documento, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.306.406 y 6.346.274, así como, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos N° US20020182254 y US20020051808.

En ciertas realizaciones, un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) también puede incluirse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, formarse por compresión en comprimidos, o incorporarse directamente en la dieta del individuo. Para administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Para administrar un compuesto de la invención por administración distinta de parenteral, puede ser necesario revestir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación.

También pueden incorporarse compuestos activos adicionales en las composiciones. En ciertas realizaciones, se coformula un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L con y/o se coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L puede coformularse y/o coadministrarse con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otras dianas (por ejemplo, anticuerpos que se unen otras citocinas o que se unen moléculas de superficie celular) o, por ejemplo, una o más citocinas. Dichas terapias de combinación pueden usar dosificaciones menores de los agentes terapéuticos administrados, evitando de este modo posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo o parte de anticuerpo se compensa por sus efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Normalmente, debido a que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en un estadio más temprano de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos para tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

Un intervalo no limitante para una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L es de 0,1-20 mg/kg, más preferentemente 1-10 mg/kg. Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional del especialista clínico que los administra.

La eficacia del tratamiento con un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L como se describe en el presente documento se juzga por el especialista clínico experto basándose en la mejora de uno o más síntomas o indicadores de la patología o el trastorno que se trata. Una mejora de al menos el 10 % (aumento o reducción,

dependiendo del indicador que se mida) en uno o más indicadores clínicos se considera “tratamiento eficaz”, aunque se prefieren mejoras mayores, tales como 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 90 % o incluso 100%, o, dependiendo del indicador que se mida, más del 100 % (por ejemplo, dos veces, tres veces, diez veces, etc., hasta e incluyendo obtención de un estado sin enfermedad. Los indicadores pueden ser mediciones físicas, por ejemplo, niveles de enzimas, citocinas, factores de crecimiento o metabolitos, tasa de crecimiento celular o muerte celular, o la presencia o cantidad de células anómalas. También se puede medir, por ejemplo, las diferencias en la cantidad de tiempo entre brotes de síntomas de la enfermedad o trastorno (por ejemplo, para enfermedades en remisión/recidivantes, tales como esclerosis múltiple). Como alternativa, se pueden basar en mediciones no físicas, tales como una reducción indicada del dolor o incomodidad u otro indicador del estado de la enfermedad para calibrar la eficacia del tratamiento. Cuando se realizan mediciones no físicas, pueden usarse diversas escalas o índices clínicamente aceptables, por ejemplo, el índice de actividad de enfermedad de Crohn, o CDAI (Best y col, 1976, Gastroenterology 70: 439), que combina tanto indicadores físicos, tales como el hematocrito y el número de heces líquidas o muy blandas, entre otros, con factores indicados por el paciente tales como la gravedad del dolor abdominal o calambres y bienestar general, para asignar una puntuación de enfermedad.

Como se usa el término en el presente documento, la “profilaxis” realizada usando una composición como se describe en el presente documento es “eficaz” si el inicio o la gravedad de uno o más síntomas se retrasa o se reduce en al menos 10%, o se anula, en relación con dichos síntomas en un individuo similar (modelo humano o animal) no tratado con la composición.

Aunque los polipéptidos de anticuerpo monovalente anti-CD40L descritos en el presente documento deben unirse a CD40L humano, cuando se va a evaluar su efecto en un sistema de modelo animal, el polipéptido debe reaccionar de forma cruzada con uno o más antígenos en el sistema de modelo animal, preferentemente a alta afinidad. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si esta condición se cumple para un sistema de modelo animal dado y un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L dado. Si esta condición se cumple, la eficacia del polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L puede examinarse administrándolo a un modelo animal en condiciones que imiten una patología y controlando uno o más indicadores de esa patología con respecto a al menos una mejora del 10 %.

Modelos animales:

Los polipéptidos de anticuerpo monovalentes anti-CD40L como se describen en el presente documento son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios en los que la señalización de CD40/CD40L está activa de forma inapropiada. Existen varios modelos animales en los que la eficacia terapéutica de un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L dado puede evaluarse, como se analiza posteriormente.

Lupus eritematoso sistémico (SLE):

El tratamiento con anticuerpo anti-CD40L evita el desarrollo de nefritis de tipo lupus en ratones NZB/NZW y SNF1 SLE. El tratamiento de ratones SNF1 con anticuerpo anti-CD40L invierte la nefritis establecida y conserva la función renal. Véase, por ejemplo, Mohan y col., 1995, J. Immunol. 154: 1470-1480; Early y col., 1996, J. Immunol. 157: 3.159 a 3.164; Kalled y col., 1998, J. Immunol. 160: 2158-2165, y Chess 2001, “Blockade of the CD40L/CD40 Pathway”, en Therapeutic Immunology 2ª edición, Austen, Burakof, Rosen y Strom, Eds., Black-well Sciences (Pubs.), págs. 441-456.

Esclerosis Múltiple:

El bloqueo específico de CD40L en el momento de la inmunización suprime notablemente la incidencia, la mortalidad, el día de inicio y las puntuaciones clínicas de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratones B10P1L y (PLJ x SJL) F1 inducidos por proteína básica de mielina o antígenos de mielina PLP. Véase, por ejemplo, Gerritse, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93: 2494; Grewal y col, 1996, Science 273: 186; Laman y col., 1998, Mult. Scler. 4: 14, y Chess, 2001, mencionado anteriormente.

Artritis reumatoide:

El anti-CD40L bloquea el desarrollo de inflamación de las articulaciones, los títulos de anticuerpo en suero para colágeno, la infiltración de células inflamatorias en el tejido sinovial y la erosión de cartílago y el hueso en artritis inducida por colágeno. Véase, por ejemplo, Durie y col, 1993, Science 261: 132, y Chess, 2001, mencionado anteriormente.

Modelos de diabetes de tipo I insulino dependiente:

El ratón diabético no obeso (NOD) desarrolla espontáneamente diabetes autoinmunitaria dependiente de linfocitos T. El tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CD40L de hembras NOD de 3 a 4 semanas de edad (la edad a la que comienza normalmente la insulinitis) evitó completamente la insulinitis y la diabetes. El análisis de citocinas reveló una reducción drástica de la liberación de IFN- γ e IL-2 sin un aumento simultáneo de la producción de IL-4 por linfocitos T de ratones tratados con anti-CD40L. Véase, por ejemplo, Balasa y col., 1997, J. Immunol. 159: 1420, y Chess, 2001, mencionado anteriormente.

Inhibición del rechazo de trasplantes de aloinjertos y xenoinjertos:

El anti-CD40L evita el desarrollo del rechazo renal de injertos completamente alogénicos en ratones. Además, la supervivencia de aloinjertos renales trasplantados en monos rehusos nefrectomizados se prolonga normalmente por terapia anti-CD40L solamente. De forma similar, la terapia anti CD40L ha evitado el rechazo de injertos de piel, células de islotes y trasplantes cardíacos así como GVHD en roedores. Véase, por ejemplo, Kirk y col., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94: 8.789-8.794; Parker y col., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92: 9560; Larsen y col, 1996, Transplantation 61: 4, y Chess, 2001, mencionado anteriormente.

Usos de polipéptidos de anticuerpos monovalentes anti-CD40L

Los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L como se describen en el presente documento son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos en los que está implicada la activación inapropiada de una ruta mediada por CD40L/CD40. En particular, las enfermedades autoinmunitarias implican frecuentemente regulación o actividad inapropiada de rutas de CD40L/CD40. La administración de un polipéptido de anticuerpo anti-CD40L como se describe en el presente documento a un individuo que padece dicha enfermedad, puede reducir uno o más síntomas de la enfermedad. Los ejemplos no limitantes de enfermedades para las que los polipéptidos de anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser terapéuticamente útiles incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), rechazo de trasplantes, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), colitis, asma/alergia, aterosclerosis, miastenia grave, respuesta inmunitaria a productos farmacológicos recombinantes, por ejemplo, factor VII en la hemofilia, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad cardíaca coronaria, y diabetes, incluyendo diabetes de tipo 1 y/o diabetes de tipo 2.

Los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L descritos en el presente documento son adicionalmente útiles de la manera en que generalmente es útil cualquier preparación de anticuerpos, por ejemplo, para usos de formación de imágenes o diagnóstico *in vivo*, usos o diagnóstico *in vitro*, etc. Para estos y otros usos puede ser deseable marcar los polipéptidos de anticuerpos anti-CD40L, por ejemplo, con un marcador fluorescente, colorimétrico, enzimático o radiactivo. En la técnica se conocen bien procedimientos para marcar polipéptidos de anticuerpo.

Ejemplos

Ejemplo 1. Biotinilación de CD40L recombinante

El CD40L soluble humano recombinante (PeproTech) se biotiniló y se usó durante selecciones de fagos. En la tabla 1 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

La biotinilación de CD40L se realizó incubando CD40L (0,5 mg/ml) con sulfo-NHS-LC-biotina [sulfosuccinimidil-6-(biotinamido) hexanoato] EZ-Link™ (Pierce) en una relación molar de 5:01 en hielo durante 2 horas de acuerdo con las instrucciones del producto. La mezcla de reacción de biotinilación se dializó después frente a 3 intercambios de PBS (volumen de muestra 1000x) en un casete de diálisis Slide-A-Lyzer® a 4 °C para retirar el reactivo de biotinilación no incorporado.

El CD40L biotinilado se analizó mediante el ensayo de unión al receptor con respecto a unión con CD40/Fc para confirmar su actividad biológica. También se controló la calidad de biotina-CD40L analizando en un gel Bis-Tris NuPAGE 4-12 % y se detectó por tinción con Simply Blue Safe-Stain (Invitrogen) (Figura 1a) y transferencia de tipo Western usando como sonda estreptavidina-HRP (Figura 1b). El CD40L biotinilado se analizó adicionalmente mediante espectrometría de masas conteniendo la mayoría de subunidades de CD40L 1 o 2 restos de biotina (datos no mostrados).

Tabla 1

| Equipos/reactivos | Proveedor sugerido o requerido |
|---|---|
| Ligando de CD40 soluble humano recombinante/ TRAP | PeproTech, N° cat.: 310-02 Reconstituido en fosfato sódico 5 mM, pH 5,0 hasta concentración de 0,5 mg/ml |
| Sulfo-NHS-LC-biotina EZ-Link™ | Pierce, N° cat.: 21335 |
| Casete de diálisis Slide-A-Lyzer® | Pierce, N° cat.: 66110 |
| Quimera CD40/Fc humana recombinante | R&D Systems, N° cat.: 1493-CD |
| Gel de bis-Tris NuPAGE® 4-12% | Invitrogen life technologies Ltd N° cat.: NP0322 |
| Estreptavidina-HRP | Amersham Biosciences N° cat.: 1231V |
| Tinción con Simply Blue Safe de Invitrogen™ - | Invitrogen N° cat.: LC6065 |

Ejemplo 2. Selecciones de fagos usando antígeno biotinilado

Las bibliotecas de anticuerpo de dominio (dAb) se basan en un único almacén humano para la V_H (DP47 y JH4b) y para la V_K (DPK9 y JK1) con diversidad de cadena lateral incorporada en posiciones en el sitio de unión a antígeno que entran en contacto con el antígeno en estructuras moleculares conocidas y restos especulares diversificados en el repertorio de anticuerpos humanos. Los anticuerpos se presentan como proteínas de fusión unidas covalentemente con el extremo N terminal de la proteína pIII de fago Fd, usando el vector de fago pDOM4 (Fd-Tet) que codifica el genoma de fago Fd con expresión de dAb bajo el control del promotor de gen III. El casete de dAb consiste en (5' a 3'): secuencia líder eucariota, dAb, marcador de myc, gIII. El vector contiene los orígenes de replicación tanto de *M13* como de *colE1* y es seleccionable usando tetraciclina. Las bibliotecas de V_H y V_K tienen cada una un tamaño calculado de más de 1×10^{10} moléculas. En la Tabla 2 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

Se incubaron aproximadamente 1×10^{11} fagos de cada una de las bibliotecas de dAb Domantis en un volumen final de 1 ml de PBS que contiene Marvel™ al 2% a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió antígeno biotinilado al fago bloqueado de modo que la mezcla de antígeno de fago tuviera una concentración final de Marvel™ del 2 % en PBS. La concentración de antígeno usada para la primera ronda de selección fue de 60 nM; la concentración de antígeno se redujo a 6 nM para la segunda ronda, y a 0,6 nM para la tercera ronda. La mezcla de antígeno/fago se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con rotación a ~ 40 rpm.

Para cada selección, se prepararon 100 μ l de perlas paramagnéticas revestidas con estreptavidina (DynaL Biotech) lavando una vez en 1 ml de PBS que contenía Tween-20 0,1% seguido de un segundo lavado en 1 ml de PBS. Las perlas se bloquearon después en 1 ml de PBS que contenía Marvel™ 2 % en un tubo Eppendorf de 2 ml a temperatura ambiente en una rueda rotatoria durante 1 hora.

El tubo que contenía las perlas magnéticas revestidas con estreptavidina bloqueadas se colocó en un soporte magnético, permitiendo la captura de las perlas magnéticas. El sobrenadante se retiró y las perlas se resuspendieron en la mezcla de antígeno/fago. Esta mezcla se rotó durante 10 minutos para permitir la captura por las perlas de complejos de fago/antígeno.

Las perlas se capturaron usando un soporte magnético y se lavaron repetidamente 19 veces usando 1 ml de PBS que contenía Tween-20, 0,1 % seguido de un lavado al final de 1 ml de PBS. Los tubos Eppendorf se cambiaron después de las etapas de lavado 3, 9, 15 y 19 para minimizar el remanente de fagos de fondo.

Las perlas lavadas se recapturaron después y se retiró toda la solución de lavado. El fago se eluyó mediante resuspensión en 500 μ l de solución de tripsina (50 μ l de solución de reserva de tripsina 10 mg/ml añadida a 450 μ l de PBS, recién diluido) y se rotaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. El fago eluido se recuperó capturando las perlas usando el soporte magnético y se recuperó el líquido que contenía el fago eluido. El fago eluido se usó para infectar *E. coli* TG1 para preparar el fago para una ronda adicional de selección.

El fago eluido (250 μ l) se mezcló con 1,75 ml de *E. coli* TG1 de fase logarítmica (DO_{600} entre 0,3 y 0,6) y se permitió que se produjera infección durante 30 minutos a 37 °C sin agitación. El cultivo de *E. coli* TG1 infectado se centrifugó a 11.600 g en una microcentrifuga durante 1 minuto a temperatura ambiente. Las bacterias sedimentadas se resuspendieron en 100 μ l de 2xTY y se sembraron en placas de 9 cm de diámetro regulares que contenían TYE complementado con 15 μ g/ml de tetraciclina. Las placas se cultivaron a 37 °C durante una noche.

Después de cultivar durante una noche, se añadieron 2 ml de 2xTY que contenía glicerol al 15 % a las placas de cultivo y las células se desprendieron con un distribuidor, asegurando que las células se mezclaran exhaustivamente. Se recuperaron dos mililitros del cultivo por pipeteo en un crio-frasco, del que se usaron 50 μ l para inocular 50 ml de 2xTY complementado con tetraciclina 15 μ g/ml. Las células restantes en el crio-frasco se almacenaron a -80 °C.

El cultivo de 50 ml se cultivó a 37 °C durante 16 a 24 horas con agitación a 250 rpm.

Después del cultivo durante una noche, el cultivo se centrifugó a 3300 g durante 15 minutos para sedimentar las bacterias. Los fagos se precipitaron después del sobrenadante mediante la adición de 10 ml de PEG/NaCl a 40 ml de sobrenadante clarificado. La solución de fago/PEG se mezcló y se incubó en hielo durante al menos 1 hora. Para sedimentar el fago, la solución se centrifugó a 3300 g durante 30 minutos a 4 °C. El sobrenadante se decantó y se retiró cualquier sobrenadante restante mediante aspiración.

El sedimento de fago resultante se resuspendió en 2 ml de PBS y se centrifugó a 11.600 g durante 10 minutos en una microcentrifuga para retirar cualquier residuo bacteriano restante. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0,45 μ m (Sartorius Minisart). La solución de fago resuspendida se usó para el siguiente ciclo de selección.

Tabla 2

| Equipos/reactivos | Proveedor sugerido o requerido | Ajustes del instrumento, preparación de reactivo |
|--|---|--|
| Estreptavidina M-280 de Dynabeads® (Prod. N°: 112.05) | Dynal Biotech Reino Unido 11 Bassendale Road, Croft Business Park, Bromborough, Wirral CH62 3QL Reino Unido | Resuspender exhaustivamente mediante pipeteo repetido. |
| Tween 20 | Sigma Chemical Company Ltd. | 0,1% en PBS. |
| Leche desnatada en polvo 99,5% | Marvel™ (marcas principales) de supermercados | 2% en PBS (preparar de nuevo y no almacenar). |
| Tripsina (T-8642) Tipo XIII de páncreas bovino. | Sigma Chemical Company Ltd. Fancy Road Dorset | Compuesto en Tris-HCl 50 mM pH 7,4; CaCl ₂ 1 mM y almacenado a - 20 °C. |
| | BH17 7NH Reino Unido Tel. +44 1202 733114 Fax +44 1202 715460 | <i>La solución madre de tripsina debería almacenarse en alícuotas a - 20 °C para evitar la autoproteólisis.</i> |
| PEG/NaCl | Sigma Chemical Company Ltd. | Polietilenglicol 8000 20% [conocido formalmente como 6000], NaCl 2,5 M preenfriado a 4 °C. |
| Concentrador de perlas magnéticas Dynal MPC-S (Prod. N°: 120.20) | Dynal Biotech Reino Unido 11 Bassendale Road, Croft Business Park, Bromborough, Wirral CH62 3QL Reino Unido | |
| 2xTY | | 16 g de triptona, 10 g de extracto de levadura y 5 g de NaCl en 1 litro. Esterilizar por autoclave (121 °C, 15 minutos) y almacenar a TA |

Ejemplo 3: - Clonación de resultados de selección de fagos enriquecidos en el vector de expresión de dAb soluble pDOM5

Después de la segunda y tercera rondas de selección, se obtuvieron células *E. coli* infectadas con las poblaciones de fagos fd que presentan dAb enriquecidos. Se usó una alícuota de estas células para preparar ADN de fago y los genes V enriquecidos escindidos por digestión usando las endonucleasas de restricción, *SaI* y *NotI*. Los genes V purificados se ligaron en los sitios correspondientes de pDOM5 (vector de expresión derivado de pUC119 con el promotor LacZ, líder eucariota, sitio de clonación de dAb, marcador de myc), y el ADN ligado usado para electrotransformar células *E. coli* HB2151 que se cultivaron durante una noche en placas de agar que contenían el antibiótico carbenicilina. Se indujo que las colonias resultantes expresaran proteína de dAb como microcultivos de 200 µl o como cultivos del 50 ml. El dAb resultante se analizó con respecto a actividad inhibidora usando el ensayo de unión del receptor de CD40L.

Después de la selección de fagos, se purificó ADN de pDOM4 del sedimento celular obtenido de un cultivo de *E. coli* de una noche de 50 ml usando el kit de purificación de ADN Midi de plásmidos QIAfilter de Qiagen, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los genes de dAb se escindieron del vector pDOM4 mezclando: 10 µl de tampón de *SaI* 10x; 1 µl de BSA 100x; 20 µg de fragmento de ADN purificado; 2,5 µl de enzima *SaI* (10 U/µl); 2,5 µl de enzima *NotI* (10 U/µl); la mezcla de digestión se compuso a un volumen final de 100 µl usando agua estéril. La mezcla de digestión se incubó durante 5 horas a 37 °C.

Las muestras de ADN digeridas se sometieron a electroforesis en un gel de agarosa al 1,5 % y la banda correspondiente a los genes V de dAb (~ 324 pb a 372 pb) se escindió del gel. El ADN del gen de dAb se purificó del corte de gel usando el kit de extracción de gel QIAquick de Qiagen, siguiendo las instrucciones del fabricante.

El vector de expresión pDOM5 se digirió con *SaI* y *NotI* como sigue: 10 µl de tampón *SaI* 10x; 1 µl de BSA 100x; 20 µg de plásmido pDOM5; 1,5 µl de enzima *SaI* (10 U/µl); 1,5 µl de enzima *NotI* (10 U/µl); la mezcla de digestión se compuso a un volumen final de 100 µl usando agua estéril. La mezcla de digestión se incubó durante 2 horas a 37 °C. El fragmento de vector digerido se purificó usando el kit de purificación de PCR QIAquick.

El pDOM5 digerido y los genes de dAb digeridos se ligaron mezclando: 2 µl de tampón de ADN ligasa T4 10x; 400 ng de vector pDOM5 digerido; 100 ng de genes de dAb digeridos; 1 µl de ADN ligasa T4 (400 U/µl); la mezcla de ligación se compuso a 20 µl con agua estéril. Las mezclas de ligación se incubaron durante 2 horas a 25 °C.

- 5 Se transfirieron dos microlitros de la mezcla de ligación al fondo de una cubeta de electroporación pre-enfriada (en hielo) de 0,2 cm a la que se añadieron 100 µl de células *E. coli* HB2151 electrocompetentes. La mezcla de ADN/célula se incubó en hielo durante 1-2 minutos, después se sometió a electroporación a 2,5 kV (25 µF, 200 Q). Se añadió inmediatamente un mililitro de 2xTY a la cubeta y las células se resuspendieron suavemente. Las células resuspendidas se transfirieron a un tubo de cultivo desechable de 14 ml y se incubaron durante 1 hora a 37 °C con agitación a 250 rpm. Las diluciones de las células de 10^{-0} a 10^{-3} se sembraron en placas de 9 cm de diámetro regulares que contenían TYE complementado con glucosa al 5 % y carbenicilina 50 µg/ml. Las células se incubaron durante una noche a 37 °C en una posición invertida. En la Tabla 3 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

Tabla 3

| Equipos/reactivos | Proveedor sugerido o requerido | Ajustes del instrumento, preparación de reactivo |
|--|---------------------------------------|--|
| Kit de purificación de ADN Midi de plásmidos QIAfilter | Qiagen Ltd Nº cat.: 12143 | Proporcionado como un kit |
| Endonucleasa de restricción <i>SaI</i> + tampón de <i>SaI</i> 10x | New England Biolabs Nº cat.: R0138S | |
| Endonucleasa de restricción <i>NotI</i> + tampón de <i>NotI</i> 10x + BSA 100x | New England Biolabs Nº cat.: R0189S | |
| Kit de extracción en gel QIAquick | Qiagen Ltd Nº cat.: 28706 | Proporcionado como un kit |
| Plásmido de expresión pDOM5 | | |
| ADN ligasa T4 + tampón de ADN ligasa T4 10x | New England Biolabs Cat Nº: M0202L | El tampón de ADN ligasa T4 debería almacenarse en alícuotas a - 20 °C. Debería evitarse la congelación-descongelación repetida para minimizar la hidrólisis del ATP en el tampón. |

Ejemplo 4. Expresión en micropocillos de dAb solubles

- 15 Después de la clonación de los resultados de dAb de fagos seleccionados en pDOM5, se inocularon colonias bacterianas individuales como cultivos de micropocillos y se indujeron usando IPTG para expresar la proteína de dAb que se analizaba con respecto a actividad inhibidora usando el ensayo de unión del receptor CD40L. En la Tabla 4 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

- 20 Las colonias bacterianas individuales se seleccionaron cuidadosamente para asegurar que se evitaba contaminación de colonias cercanas. Las colonias seleccionadas se usaron para inocular placas de cultivo celular de 96 pocillos que contenían 100 µl por pocillo de 2xTY complementado con glucosa al 5 % y carbenicilina 50 µg/ml. Se pusieron las tapas en las placas de cultivo celular que se incubaron durante una noche en un agitador orbital HiGro (GeneMachines, 935 Washington St, San Carlos, CA 94070, Estados Unidos) en una atmósfera humidificada a 37 °C con agitación a 450 rpm (diámetro orbital de agitación 4 mm), con gas (O₂ 30% + N₂ 70%) en pulsos durante 10 segundos cada 5 minutos a un caudal de 5 SLPM (litros convencionales por minuto). [Estas placas se denominan placas maestras].

Después de cultivo durante una noche, se usó un dispositivo de transferencia de 96 pocillos para transferir entre 1 y 5 µl del cultivo bacteriano a una nueva placa de cultivo de 96 pocillos que contiene 100 µl por pocillo de 2xTY complementado con glucosa 0,1 % y carbenicilina 50 µg/ml.

- 30 Las placas recién inoculadas se incubaron a 37 °C durante 3 a 4 horas (agitación a 450 rpm, gas (O₂ 30% + N₂ 70%) en pulsos durante 10 segundos cada 5 minutos a un caudal de 5 SLPM) hasta que la DO₆₀₀ de cultivo alcanzó aproximadamente 1,0. Los cultivos se indujeron después por la adición de 100 µl por pocillo de 2xTY que contenía carbenicilina 50 mg/ml e IPTG 2 mM (concentración final de IPTG de 1 mM) y se incubaron durante una noche a 30 °C con agitación a 450 rpm, con gas (O₂ 30% + N₂ 70%) en pulsos durante 10 segundos cada 5 minutos a un caudal de 5 SLPM. [Estas placas se denominan placas de inducción].

Se prepararon reservas de glicerol de las placas maestras originales mediante la adición de 100 µl por pocillo de 2xTY que contenían glicerol estéril al 50 %. Estas placas se almacenaron a - 80 °C.

Después de incubar durante una noche las placas de inducción, las células bacterianas se sedimentaron por centrifugación a 1800 g durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante (que contenía dAb expresado) se analizó después para determinar si los dAb eran capaces de inhibir la unión de CD40L con fusión CD40-Fc en un ensayo de unión del receptor.

5

Tabla 4

| Equipos/Reactivos | Proveedor sugerido o requerido | Ajustes de instrumento, preparación de reactivos |
|---|--|---|
| Grupo de cultivo celular de 96 pocillos con fondo redondo y tapa, no pirógeno, poliestireno | Corning Incorporated, Costar. Número: 3799 | |
| 2xTY | | 16 g de triptona, 10 g de extracto de levadura y 5 g de NaCl en 1 litro. Esterilizar por autoclave (121 °C, 15 minutos) y almacenar a TA. |

Ejemplo 5. Expresión de dAb en *E. coli* a 50 ml

Para generar mayores cantidades de proteína dAb para análisis, se usaron cultivos de 50 ml para inducción. Se inoculó una única colonia del dAb deseado (por ejemplo DOM-24) cultivado en placas de TYE en 10 ml de 2xTY complementado con glucosa al 5 % y carbenicilina 50 µg/ml en un tubo universal de 30 ml y se cultivó durante una noche a 37 °C con agitación a 250 rpm. Se añadieron quinientos microlitros del cultivo de una noche en 50 ml de 2xTY complementado con glucosa 0,1 % y carbenicilina 50 µg/ml y se cultivó a 37 °C con agitación a 250 rpm. La DO₆₀₀ del cultivo se controló regularmente en comparación con 2xTY estéril y a una DO₆₀₀ de 0,9, se indujo el cultivo por la adición de IPTG 1 M a una concentración final de 1 mM. El cultivo inoculado se incubó a 30 °C con agitación a 250 rpm durante una noche. Al día siguiente, el cultivo se centrifugó a 6000 g durante 15 minutos a 4 °C y el sobrenadante clarificado se mezcló con 100 µl de proteína A streamline o proteína L agarosa (prelavado con MgSO₄ 5 mM) durante una noche a 4 °C. La mezcla de sobrenadante/perlas se centrifugó después a 180 g a 4 °C durante 2 minutos. El sobrenadante se decantó y las perlas retenidas se lavaron con 10 ml de PBS que contenía NaCl 0,5 M. La solución de perlas se transfirió a una placa de filtro Whatman de 96 pocillos y las perlas se lavaron una vez con 400 µl de PBS que contenía NaCl 0,5 M, después una vez con 400 µl de PBS, seguido de centrifugación durante 2 minutos a 180 g después de cada etapa de lavado. La proteína de dAb se eluyó usando 70 µl de glicina 0,1 M (pH 2,0) y la solución se neutralizó mediante la adición de 40 µl de Tris-HCl 1 M (pH 8,0). La concentración de dAb purificada se determinó por DO₂₈₀.

En la Tabla 5 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

Tabla 5

| Equipos/reactivos | Proveedor sugerido o requerido | Ajustes de instrumento, preparación de reactivos |
|--------------------------|--------------------------------|--|
| TYE | | 15 g de Bacto-Agar, 8 g de NaCl, 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura en 1 litro de agua. Esterilizar por autoclave (121 °C, 15 minutos) y almacenar a TA |
| 2xTY | | 16 g de triptona, 10 g de extracto de levadura y 5 g de NaCl en 1 litro. Esterilizar por autoclave (121 °C, 15 minutos) y almacenar a TA |
| IPTG 1 M | | La reserva compuesta en agua MQ se esteriliza por filtración a través de un filtro de 0,22 µm y se almacena en alícuotas a -20 °C |
| Carbenicilina | | Reserva de 50 mg/ml compuesta en agua, esterilizada por filtro de 0,2 µm y almacenada en alícuotas a -20 °C |
| Solución de glucosa 40 % | | Esterilizar en filtro de 0,2 µm, almacenar a TA |
| MgSO ₄ 5 mM | 0,2 | Preparar nueva a partir de solución de reserva 1 M, esterilizar en filtro de 0,2 µm y almacenar a TA |
| NaCl/PBS 0,5 M | | Esterilizar por autoclave o esterilizar en filtro de 0,2 µm y almacenar a TA |

25

(continuación)

| Equipos/reactivos | Proveedor sugerido o requerido | Ajustes de instrumento, preparación de reactivos |
|------------------------|---|--|
| Proteína A agarosa | Sigma P3476 | Almacenar a 4 °C |
| Proteína L agarosa | Sigma P3351 | Almacenar a 4 °C |
| rProteína A Streamline | Amersham Biosciences, N° cat. 17-1281-02 (300 ml) | Almacenar a 4 °C |
| Tris-HCl 1 M, pH 8,0 | | Esterilizar en filtro de 0,2 µm o autoclave y almacenar a TA |
| Glicina 0,2 M, pH 2,0 | | Esterilizar en filtro de 0,2 µm y almacenar a 4 °C |

Ejemplo 6: Ensayo de unión al receptor de CD40L

Se usó el ensayo de CD40L para medir la unión de CD40L con CD40 y la capacidad de las entidades de unión (por ejemplo, fragmentos de anticuerpos monovalentes tales como dAb) para bloquear esta interacción, como se describe posteriormente y se muestra esquemáticamente en la Figura 7. (Las proteínas solubles de R&D Systems son CD40/Fc = homodímero y CD40L = homotrímero).

Se revistió una placa de ensayo Maxisorp Nunc de 96 pocillos durante una noche a 4 °C con 100 µl por pocillo de CD40/Fc humano recombinante (R&D Systems) a 0,5 µg/ml en tampón de carbonato. La placa se lavó 3 veces con 300 µl de Tween/PBS 0,05 % y 3 veces con 300 µl de PBS usando un lavador de placas Tecan. Los pocillos se bloquearon usando 200 µl de PBS que contenía BSA a 2% (p/v) y se incubaron durante un mínimo de 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron como anteriormente, después se añadieron 50 µl de proteína de dAb purificada (o sobrenadante no purificado que contenía dAb de una expresión de microcultivo) a cada pocillo. A cada pocillo se añadieron también 50 µl de CD40L, a 6 ng/ml en diluyente (para una concentración final de 3 ng/ml) y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente.

La placa se lavó como se ha descrito previamente y se añadieron 100 µl de anticuerpo anti-CD40L biotinilado, 0,5 µg/ml en diluyente y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó como se ha descrito anteriormente, después se añadieron 100 µl de anticuerpo anti-biotina conjugado con HRP (dilución 1:5000 en diluyente) a cada pocillo y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó de nuevo como se ha descrito anteriormente usando un lavador de placas Tecan y el ensayo se desarrolló usando 100 µl de solución de peroxidasa de Micro Well TMB de componente SureBlue 1 (la placa se dejó a temperatura ambiente durante hasta 20 minutos). La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de ácido clorhídrico 1 M. La DO_{450nm} de la placa se ensayó en un periodo de 30 minutos desde la adición de ácido. La DO_{450nm} es proporcional a la cantidad de conjugado de estreptavidina-HRP unido, por lo tanto cuanto mayor sea el grado de inhibición de dAb menor será la DO_{450nm} de la señal resultante. En la Tabla 6 se proporcionan reactivos, equipos y fuentes disponibles.

Controles

Se incluyeron los siguientes controles:

- CD40L 0 ng/ml (solamente diluyente)
- CD40L 3 ng/ml
- CD40L 3 ng/ml con anticuerpo anti-CD40L 1 µg/ml

Tabla 6

| Equipos/reactivos | Proponer sugerido o requerido (especificar) | Preparación de reactivos |
|--|---|--|
| Inmunoplaqueta de 96 pocillos Maxisorp F96 | Nunc, N° cat.: 439454 | |
| Tampón de bicarbonato de carbonato sódico 0,2 M pH 9,4 | Pierce, N° cat.: 28382 | Disolver 1 bolsita en 500 ml de agua desionizada y mantener la solución a 4 °C |
| Quimera CD40/Fc humana recombinante | R&D Systems, N° cat.: 1493-CD | Almacenar 50 µg/ml a -80 °C |

(continuación)

| Equipos/reactivos | Proponer sugerido o requerido (especificar) | Preparación de reactivos |
|--|---|--|
| Solución salina tamponada con fosfato (PBS) | Sigma, N° cat.: P4417 | Solución 10x, 100 comprimidos/l de agua. |
| Tampón de lavado | | Tween-20/PBS 0,05% |
| Diluyente | | BSA 0,01 % Tween-20 0,05 % en PBS |
| Bloqueo | | BSA 2 % en PBS |
| CD40L humano recombinante | R&D Systems, N° cat.: 617-CL | Reserva de 50 µg/ml a -80 °C |
| Anticuerpo neutralizador anti-CD40L | Calbiochem, N° cat.: 217595 | Reserva de 1 mg/ml a 4 °C |
| Anticuerpo biotinilado anti-CD40L | R&D Systems, N° cat: BAF617 | Reserva de 50 µg/ml a -80 °C |
| Conjugado antibiotina-HRP | Stratech, N° cat: 200-032-096 | Reserva de 800 µg/ml a -80 °C, diluido 1:5000 en diluyente de anticuerpo. Mantener durante 1 semana solamente. |
| Sustrato de peroxidasa de microwell de 1 componente SureBlue TMB | KPL, N° cat: 52-00-00 | a 4 °C. |

Ejemplo 7: Resultados

Se resumen los datos de unión del receptor para los inhibidores más potentes en las Figuras 2, 3, y 4 y en la Tabla 7, a continuación. La Tabla 8, indicada a continuación, proporciona secuencias de ADN y de aminoácidos no traducidas de dAb únicos identificados en el ensayo de unión al receptor como inhibidores de la unión de CD40L a CD40.

La Figura 2 muestra una lectura del ensayo de unión del receptor de respuesta a dosis (RBA) analizando la inhibición de la unión de CD40L con CD40-Fc por los dAb DOM-10, -20, -27, -30, -31, -62, -77, valorada de 1 µM a 10 pM. Los dAb DOM-20, -30 y -31 son los más potentes, con valores de CI_{50} de aproximadamente 8 nM.

La Figura 3 muestra una lectura del ensayo de unión del receptor de respuesta a dosis, analizando la inhibición de la unión de CD40L con CD40-Fc por los dAb DOM-4 y DOM-5, valorada de 1 µM hasta 500 pM. Los valores de CI_{50} para los dAb DOM-5 y DOM-4 son de aproximadamente 3 nM y 100 nM respectivamente.

La Figura 4 muestra una lectura del ensayo de unión del receptor de respuesta a dosis, analizando la inhibición de la unión de CD40L con CD40-Fc por el dAb DOM-24, valorado de 100 nM a 0,5 pM. Los datos se ajustaron a la curva usando software GraphPad Prism.

Tabla 7

| Nombre del clon | Tipo de dAb | CI_{50} (nM) |
|-----------------|-------------|----------------|
| DOM-2 | VH | 800 |
| DOM-4 | VH | 100 |
| DOM-5 | VH | 3 |
| DOM-7 | VH | 1500 |
| DOM-8 | VK | 900 |
| DOM-10 | VH | 50 |
| DOM-20 | VH | 8 |
| DOM-24 | VH | 0.417 |

(continuación)

| Nombre del clon | Tipo de dAb | CI50 (nM) |
|-----------------|-------------|------------|
| DOM-27 | VH | 100 aprox. |
| DOM-30 | VH | 8 |
| DOM-31 | VH | 8 |
| DOM-77 | VH | 40 |

Tabla 8: Resumen de dAb que presentan un intervalo de valores CI_{50} inhibidores de CD40L determinado usando el ensayo de inhibición del receptor de CD40L/CDE40-Fc

A continuación se detalla la secuencia de ADN y de aminoácidos traducida de dAb exclusivos identificados en el ensayo de unión al receptor que inhiben la unión de CD40L a CD40

DOM-2 SEC ID N°: 7

```

      E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D
      Y E H .

1      GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGGTC CTTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGAT CACCTTTTCT
      GATTATGAGA

      CTCACGTCG ACACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGAAAAGA
      CTAATACTCT

      M N V R O A P G R G L E W V S T I T S D G I S T Y Y A D S V
      R G R .

101     TGATGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTACTTCGG ATGGTATTTT TACATACTAC GCAGACTCCG
      TGAAGGECCT

      ACTACACCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTGA TAATGAAGCC TACCATAAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
      ACTTCCCGGC

      F T I F R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
      K S G

201     GTTCACCATC TTCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTCCG TGCAGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
      GAAAAGTGGG

      CAAGTGGTAG AAGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GAGCTTACT TGTCCGAGCG ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACAGC
      CTTTCAACC

      R F F D Y W G Q G T L V T V S S

301     AGGTTTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 94)

      TCCAAAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 95)

```

DOM-4 SEC ID N°: 8

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F D N
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAT
AATTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCTG GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCCTAA GTGGAAACTA
TTAATATCT

T H V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G T S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACGAGTG ATGGTACTTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATGCTCAC TACCATGAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P N

201 GTTCAACATC TCCCGGACA ATYCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAACCTAAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGGGACATA GACGTTTACT TGTGGGAGCG ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTTGGATTA

P P F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CCGCCCTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 96)

GGCGGCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCATGTGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 97)

DOM-5 SEC ID N°: 9

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F D G
Y E N .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAT
GGGTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCTG GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCCTAA GTGGAAACTA
CCCATACTCT

A H V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G T S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACGAGTG ATGGTACGAG TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATGCTCAC TACCATGCTC ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

ES 2 442 455 T3

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K F G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGGCATA TAATGACAG
CTTTGGCCCC

L R F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CTGCGTTTIG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 98)

GACGAAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 99)

DOM-7 SEC ID N°: 10

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N L
Y E M

1 GAGGTGAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCC7GTGAG CCTCCGATT CACCTTTAAT
TTGTATGAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACAGTC GGAGGCTAA GTGAAATTA
AACATACTCT

T R V R O A P G K G L E W V S S I T S D G V S T Y Y A D S V
K G R

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGGAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACTAGTG ATGGTGTTC TACATATAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGAACCA GCGGCTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAG CCAGAGTAGA TAATGATCAG TACCACAAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K A G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGCTGGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGGCATA TAATGACAG
CTTTCGACCC

V I F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTGATTTTIG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 100)

CACATAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 101)

ES 2 442 455 T3

DOM-8 SEC ID N°: 11

D I O H T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q F I D T
 S L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACCC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTTTATTGAT
 ACGTCGTTAG
 CTGTAGGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCGTTTCAGT CAAATAACTA
 TGCAGCAATC
 . W Y Q O K P G K A P K L L I Y D G S H L Q S G V P S R F S G
 S G S .
 101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GGGTCCCATT TGCAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
 GCAGTGGATC
 TCACCATAGT CGTCTTTGGT CCGTTTCGGG GATTGAGGA CTAGATACTA CCCAGGGTAA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAGAGTCAC
 CGTCACCTAG
 . G T D F T L T I S S L O P E D L A T Y Y C O Q Y W V L P L T
 F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACCTCTCA CCATCAGCAG TCTGCACCT GAAGATTAG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATTGGGTTC TTCCTCTGAC
 GTTCGGCCAA
 ACCCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCTG AGACGTGGGA CTCTAAATC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAACCCAG AAGGAGACTG
 CAAGCCGGT
 G T R V E I R R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 102)
 CCCTGGTTC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 103)

DOM-10 SEC ID N°: 12

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F I A
 Y D M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTAGTACAGC CTGGGGGGTC CTTGCTCTC TCCTGTGCAG CTTCCGGATT CACCTTATT
 GCTTATGATA
 CTCACGTGCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AATCATGTG GACCCCCAG GACGCGAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATAA
 CGAATACTAT
 . S W V R O A P G K G L E W V S W I D E W G L O T Y Y A D S V
 K G R .
 101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGNAGG GTCTGGAGTG GGTCTCATGG ATTGATGAGT GGGGTCTGCA GACATACTAC GCAGACTCCG
 TGAAGGGCCG
 ACTCAACCCA GCGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTACC TAACTACTCA CCCCAGAGCT CTGTATGATG CGTCTGAGGC
 ACTTCCCGGC
 . F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
 K K T
 201 GTTCAACATC TCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTCCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
 GAAAAAGACG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTTCTGC

F E E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CCTGAGGAGT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG C (SEC ID N°: 104)

GGACTCTCA AACTGATGAC CCGAGTCCCT TGGGACCACT GGCAGAGCTC G (SEC ID N°: 105)

DOM-11 SEC ID N°: 13

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F G D
Y E M

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGTC CCGTCTCTC TCCTGTGCAE CCTCCGGATT CACCTTTGGT
GATTATGAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAATCC
CTAATACTCT

S W V R O A P G K G L E W V S G I D G E G S D T Y Y A D S V
K G R

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGG ATTGATGGTG AGGGTTCTGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTCAACCCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAG CCAGAGTCCC TAACTACCAC TCCCAAGACT ATGTATGATG CCGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTACACATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCCCT

R S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGAGTTTGG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 106)

TCCTCAAAAC TGATGACCCG AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 107)

DOM-12 SEC ID N°: 14

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F R L
Y E M

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGTC CCGTCTCTC TCCTGTGCAE CCTCCGGATT CACCTTTAGG
TTGTATGAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAATCC
AACATACTCT

· A H V R Q A P G E G L E W V S G I D I L G S R T Y Y A D S V
K G R ·

101 TGGCGTGGGT CCGECAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGG ATTGATATTT TGGGTTCCAG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGCACCCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTCCC TAACTATAAA ACCCAAGCTC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S R N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K D L

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCANATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGATCTG

CAGTGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTCTAGAC

S W Q G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TCGTGGCAGG GTTTGACTA CTGGGCTCAG GGAACCTGG TCACCGTCTC GAGC (SEC ID N°: 108)

AGCACCGTCC CAAACTGAT GACCCCACTC CCTTGGGACC AGTGGCAGAG CTCG (SEC ID N°: 109)

DOM-13 SEC ID N°: 15

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S Y
Y S M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGTC CCTGCGTCTC TCGTGTGAG CCTCGGAT CACCTTTCT
TATTATTGGA

CTCCAGTGG ACAGCTCAG ACCCCCTCCG AACATGTCC GACCCCCAG GAGCGCAGAG AGGACACCTC GAGGCTCTA GTGGAAGA
ATAATAAGCT

· Y W V R Q A P G E G L E W V S S I S P F G W G T Y Y A D S V
K G R ·

101 TGTATGGGT CCGCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGCGCTT TTGGTTGGGG TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACATAACCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTNGC TAAAGCGGAA AACCAACCC ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S R D T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K Y G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCANATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATATGCG

CAGTGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTATACCC

E T S G P I S E N F D Y W G Q G T L V I V S S

301 GAGACGAGTG GTCCGATTC TGAGAAATTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 110)

CTCTGCTCAC CAGGCTAAG ACTCTTAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCACTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 111)

DOM-14 SEC ID N°: 16

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W S
Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTGG
TCTTATGATA

CTCCACGTCG ACACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAACC
AGAATACTAT

T N V R O A P G R G L E W V S S I M A S G D D T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTATGGCTT CGGGTGATGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GCGCGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATACCGAA GCCCACTACT ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

P T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
R W D

201 GTTCACCATE TCCCGCGACA ATTCCAAGA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATGGGAT

CAAGTGATAG AGGGCGCTGT TAAGGTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTACCCCTA

R D F D Y W G O G T L V T V S S

301 CCGGATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 112)

GCCCTAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 113)

DOM-15 SEC ID N°: 17

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E E
Y V M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTGG
GAGTATGTA

CTCCACGTCG ACACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGAAGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAACC
CTCATACAT

S N V R O A P G R G L E W V S T I S P I G L Y T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGAGTG GGTCTCACT ATTCTCCTA TTGCTCTGAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAGCACCCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTTGA TAAAGAGGAT AACAGACTG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
E F P

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGTA? ATTACTGTGC
GGAATTTCT

CAAGTGGTAG AGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CCTTAAAGGA

L I I L P D F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TTGATTATTC TTCTGATTT TGACTACTGG GGTCAAGGAA CCTGGTCAC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 114)

AACATAAAG AAGGACTAAA ACTGATGACC CCACTCCCTT GGGACCACTG GCAGAGCTCG (SEC ID N°: 115)

DOM-16 SEC ID N°: 18

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F · T F M E
Y A M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC CTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTATG
GAGTATGCGA

CTCCAGTCCG ACACCTCTAG ACCCCCTCCG GACCATGTCC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTA GTGGAATAC
CTCATACGCT

· I W V R Q A P G K G L E W V S I I S P L G L S T Y Y A D S V
E G R ·

101 TGATTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAT ATTCTCCGC TTGGTTTGT TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTAAACCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTAA TAAAGAGGCG AACCAACAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S R N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K Y Q

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGAT ATTACTGTGC
GAAATATCAG

CAAGTGGTAG AGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTATAGTC

D S S D S Q Y T N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GATTCGTCTG ATAGTCAGTA TACGAATTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 116)

CTAAGCAGAC TATCAGTCAT ATGCTTAAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCACTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 117)

DOM-17 SEC ID Nº: 19

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F E D
Y G M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGCTC TCTGTCGAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
GATATGGGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GAGCGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTAA GTGGAACTC
CTAATACCT

G W A R Q A P G K G L E W V S S I G P L G L W T Y Y A D S A
K G R .

101 TGGGTGGGC CGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGGTCTC TGGGTCTTG GACATACTAC GCAGACTCCG
CGAAGGGCCG

ACCCACCCG GCGGTCCGA GGTCCCTTC CAGATCTAC CCAGATTCA TAACCAGGAG ACCCAGAAC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
GTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K S P

201 GTTCACTC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGTAT ATTACTGTG
GAAATCTCCG

CAAGTGTAG AGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTACT TGTGCGACG ACGGCTCCTG TGGCGCATTA TAATGACAG
CTTAGAGGC

L E G L I T N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CTTGAGGGTT TGATTACGAA TTTTGACTAC TGGGGTCAGG GAACCTGGT CACGCTCTCG AGC (SEC ID Nº: 118)

GAACTCCAA ACTAATGCTT AAAACTGATG ADCCCACTCC CTGGGACCA GTGGCAGAGC TCG (SEC ID Nº: 119)

DOM-18 SEC ID Nº: 20

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F P E
Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGCTC TCTGTCGAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
GATATGGGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GAGCGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTAA GTGGAACTC
CTAATACCT

T W V R Q A P G K G L E W V S Y I S S D G Y S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGAGGTGGT CGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATAT ATTAGTTCTG ATGTTATTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCA GCGGTCCGA GGTCCCTTC CAGATCTAC CCAGATTCA TAATCAAGAC TACCAATAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M H S L R A E D T A V Y Y C A
K P H

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TCGCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGCAT

CAAGTGGTAG AGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCGTA

G S P R E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GGGAGTCCGC GGGAGTTTGA CTA CTG GGGT CAGGGAACCC TGGTCACCGT CTCGAGC (SEC ID N°: 120)

CCCTCAGGCG CCCTCAAACT GATGACCCCA GTCCCTTGGG ACCAGTGGCA GAGCTCG (SEC ID N°: 121)

DOM-19 SEC ID N°: 21

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F P F P Q
Y Q M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGCTC CTGCGTCTC TCTGTGCGC CTTCCGGATT CCCCCTTCCG
CAGTATCAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GGGGAAAGGC
GTCATAGTCT

· A W V R Q A P G K G L E W V S H I T S D G L D T Y Y A D S V
K G R ·

101 TGGCGTGGGT CCGCGAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAATG ATTACTTCTG ATGGTCTTGA TACATATTAC GCAGACTCCG
TGAAGGCGCG

ACCGCACCA GCGGTCGGA GTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAC TAATGAAGAC TACCAGAAT ATGTATAATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M H S L R A E D T A V Y Y C A
K P E

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TCGCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGAG

CAAGTGGTAG AGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGAGTC

P L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CCTCTTTTGG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 122)

GGAGAAAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGCG AGAGCTCG (SEC ID N°: 123)

DOM-20 SEC ID N°: 22

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F S G
Y Q M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCG
GGTTATCAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCC GACCCGCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAAGC
CCAATAGTCT

. A W V R O A P G K G L E W V S G I S S E G L F T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGT ATTAGTTCGG AGGGTCTTAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTCCA TAATCAAGCC TCCCAGAATG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATTGGGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTAAACCC

R R F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTAGGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 124)

GCATCCAAAC TGAATACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGCG AGAGCTCG (SEC ID N°: 125)

DOM-21 SEC ID N°: 23

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F A N
Y E N .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCG
AATATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCC GACCCGCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAAGC
TTAATAGTCT

. G W A R O A P G K G L E W V S V I S E W G Y S T Y Y A D S A
K G R .

101 TGGGTGGGCG CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGT ATTCTGAGT GGGGTATTC TACATACTAC GCAGACTCCG
CGAAGGGCCG

ACCCACCCCG GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTCCA TAAAGACTCA CCCCAATAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
GCTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L V

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAACTTGTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTGAACAC

G G T O Y E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GGTGGGACTC AGTATGAGTT TGACTACTCG GGTCAAGGAA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC (SEC ID N°: 126)

CCACCCGTGAG TCATACTCAA ACTGATGACC CCAGTCCCTT GGGACCACTG GCAGAGCTCG (SEC ID N°: 127)

DOM-22 SEC ID N°: 24

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F H N
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCAT
AATTATGAGA
CTCCAGGTGG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCGAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAGTA
TTAATACTCT

S W V R Q A P G K G L E W V S S I S S G G S S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTCTTCGG GTGGTTCTTC TACATACAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG
ACAGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTCA TAAAGAAGCC CACCAAGAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATACTGTGC
GAAACCGGGG
CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGGGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGTCTCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTGGGCCCC

V K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTTAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGGAAC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 128)
CAATTCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 129)

DOM-23 SEC ID N°: 25

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F G L
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC CGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGG
CTGTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG GCCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGGCTAA GTGGAAACCC
GACATACTCT

. T W V R Q A P G K G L E W V S S I T G D G I S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACGTGGGT CGCCAGGCT CCAGGGAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGT ATTACGGGTG ATGGTATTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTC CAGATCTCAG CCAGAGTTCA TAATGCCAC TACCAIAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

. F T I S R D N S R N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K A G

201 GTTCACATC TCCCGGACA ATTCCAGGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGTAT ATTACTGTG
GAAAGCTGGG

CAAGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGTCTT GTGCGACATA GACGTTACT TGTGGAGCG ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTCAGCC

R K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGAAGTTG ACTACTGGG TCAGGGAAAC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 130)

TCCTCAAC TGATGACCC AGTCCCTTG GACCACTGG AGAGTCG (SEC ID N°: 131)

DOM-24 SEC ID N°: 26

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S N
Y D N .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGT
AATTATCAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGGCTAA GTGGAAATCA
TTAATAGCT

. A W V R Q A P G K G L E W V S S I T S E G G S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGGTGGGT CGCCAGGCT CCAGGGAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGT ATTACTAGTG AGGTGGTTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTC CAGATCTCAG CCAGAGTTCA TAATGATCA TCCACCAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

· F T I S P D H S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACACTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGTGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCCCA

K N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AAGAATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 132)

TTCTTAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 133)

DOM-25 SEC ID N°: 27

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F D N
Y E N

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CXTGGCTTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAT
AATTATGAGA

CTCCAGCTCG ACACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCT GACCCCCAG GGACGCGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAH GTGGAAACTA
TTAATACTCT

· T W V R O A P G K G L E W V S T I T S Q G T S T Y Y A D S V
K G R

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTC GGTCTCACT ATTACGTCGC AGGGTACTAG TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGA TAATGCAGCG TCCCATGATC ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGACTA

R S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTCTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 134)

GCAAGAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 135)

DOM-26 SEC ID N°: 28

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F R S
Y E N

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTCTG
AGTTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACAGTC GGAGGCCTAA GTGGAAGCA
TCAATACTCT

. T H V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G G T T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGGAAGG GTCTGAGTG GGTCTCATCT ATTACGTCGG ATGGTGGTAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTAGA TAATGCAGCC TACCACCATG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

. F T I S R D N S E N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTCAACATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTGGACTA

K T F D Y W G O G T L V T V S S

301 AAGACGTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 136)

TTCTGCAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 137)

DOM-27 SEC ID N°: 29

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T P N L
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAAT
TTGATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCTCCG AACCATGTG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACAGTC GGAGGCCTAA GTGGAATTA
AACATACTCT

. T H V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G V S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACTAGTG ATGGTGGTTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATGATCAC TACCACAAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTCAACATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTGGCTA

S P F L Y W G O G T L V T V S S

301 TCTCGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 138)

AGAGGCAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 139)

DOM-28 SEC ID Nº: 30

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F G H
 Y D M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGG
 CATTATGATA
 CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAACCC
 GTAATACTAT
 . A W V R O A P G K G L E W V S T I S D N G N G T Y Y A D S V
 K G R .
 101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GSTCTCAACT ATTAGTGATA ATGGTAATGG GACATACTAC GCAGACTCCG
 TGAAGGGCCG
 ACCGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGA TAATCACTAT TACCATTACC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
 ACTTCCCGGC
 . F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
 K P G
 201 GTTCACCATC TCCEGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
 GAACCGGGG
 CAACTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
 CTTTGGCCCC
 R D F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 CGTGATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID Nº: 140)
 GCACTAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID Nº: 141)

DOM-29 SEC ID N°: 31

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F G R
Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGT
CGTTATCAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCT GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAACCA
GCAATAGTCT

A W V R Q A P G K G L E W V S S I S S D G G G T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTCTTCTG ATGGTGGGGG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAAAGAAGAC TACCACCCCC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAACCTGGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTTGACCC

R A F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGGGCGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 142)

GCCCCAATC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCASTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 143)

DOM-30 SEC ID N°: 32

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F A R
Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGC
AGGTATCAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCT GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAACCA
TCCATAGTCT

A W V R Q A P G K G L E W V S T I S D D G D S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTCTGATG ATGGTGGGTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTTGA TAAAGACTAC TACCACTAGC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACTGGAT

CAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCTG TGCCGCCATA TAATGACACG
CTTTGACCTA

K L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AAGTTGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 144)

TTCAACAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 145)

DOM-31 SEC ID N°: 33

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E E
Y Q M

1 GAGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
GATATCAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAACATC
CTCATAGTCT

· A W V R Q A P G K G L E W V S T I S D D G S S T Y Y A D S V
K G R

101 TGCCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTTCGGATG ATGGTTCTTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGCACCCA GCGGCTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGC TAAAGCCTAC TACCAAGAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACTGGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCTG TGCCGCCATA TAATGACACG
CTTTGACTA

L Y F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CTTTATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 146)

GAATAAACC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 147)

DOM-32 SEC ID N°: 34

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E V
Y Q M

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
GTSTATCAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAACTC
CACATAGTCT

· G W V R O A F G K G L E H V S F I V P G G D L T Y Y A D S V
K G R ·

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATTT ATTGTGCTG GGGGTGATT GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCCAAACCA GGGGTCCGA GGTCCCTTC CAGATCTCAC CCAGAGTAAA TAACACGGAC CCCCACTAAA CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGC

· F T I S R D N S E N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
E T W

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GGAACGTGG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GAGCTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCTG TGCGGCCATA TAATGACACG
CCTTTGCACC

P E F D Y H G Q G T L V T V S S

301 CCGGAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 148)

GGCCTCAAC TGAIGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 149)

DOM-33 SEC ID N°: 35

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q T I G E
S L N ·

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTGCC GGGCAATCA GACGATTGGG
GAGAGTTTAC

CTGTAGTCT ACTGGGTCAE AGTAGGAGG GACAGAGTA GACATCTCT GGCACAGTG TAGTAAGCG CCCGTTCACT CTGCTAACCC
CTCTCAATG

· W Y Q Q R P G K A P R L L I Y F A S L L Q S G V P S R P S G
S G S ·

101 ATTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAACCC CTAGGCTCCT GATCTATTT GCTTCCCTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCG CTTTCAGTG
GCATGGATC

TAACATGGT CGTCTTTGT CCTTTGGG GATCCAGGA CTAGATAAAA CGAAGGACA ACGTTTCACC CCAGGGTAGC GCAAGTCAAC
CGTCACCTAG

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H H M L P S T
F G Q

201 TGGGACASAT TTACTCTCA CCATCAGCG TGTCAACCT GAGGATTTG CTAGCTACTA CTGTCAACAG CATCATATGC TTCTTCTAC
GTTCGGCAA

ACCTGTCTA AATGAGAGT GGTAGTCTC AGAGGTGGA CTCTAAAC GATGATGAT GACAGTTCTC TAGTATACG AAGGAGATG
CAAGCCGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAATCAA ACGG (SEC ID N°: 150)

CCCTGGTTC ACCTTTAGT TGCC (SEC ID N°: 151)

DOM-34 SEC ID N°: 36

D I O M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G D
 S L S .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGT
 GATAGTTTAT
 CTGTAGGTCT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTCACT CACCTAACCA
 CTATCAAATA
 .
 . H Y Q Q K P G K A P K L L I Y F A S Y L Q S G V P T R F S G
 S G S .
 101 CTGGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAAGCTCT GATCTATTTT GCTTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCAACA CGTTTCAGTG
 GCAGTGGATC
 GAACCATGGT CGTCTTTGGT CCCTTTCCGG GATTGAGGA CTAGATAAAA CGAAGGATAA ACGTTTCACC CCAGGGTTGT GCAAGATCAC
 CGTCACCTAG
 .
 . G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C Q Q Y F E N P V T
 F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TGTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCARCAG TATTTTGAGA ATCCTGTIAC
 GTTCGGCCAA
 ACCCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAAAC GATGCAATGAT GACAGTTGTC ATAAAACCTCT TAGGACAATG
 CAAGCCGGTT
 .
 G T R V G I K R
 301 GGGACCAAGG TGGGAATCAA ACGG (SEC ID N°: 152)
 CCCTGGTTCC ACCCTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 153)

DOM-35 SEC ID Nº: 37

· D I Q H T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q F I G D
S L S ·

1 GACATCCAA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCATTGCC GGGCAAGTCA GTTTATTGGT
GATTCTTTAT

CTGTAGGTTT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTTCAGT CAATAACCA
CTAAGAATA

· W Y Q O K P G K A P K L L I Y F S S I L Q S G V P S R F S G
S G S ·

101 CTGTGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTTT TCTTCCATTI TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

GAACCATGGT CGTCTTTGGT CCGTTTCGGG GATTCTGAGG CTAGATAAAA AGAAGGTAAK ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAAAGTCAC
CGTCACCTAG

· G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C O Q Y M D I P I T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTITG CTACGTACZA CTGTCAACAG TATATGGATA TTCTATTAC
GTTCGGCLAA

ACCTGTCTA AACTGAGAGT GGTAGTCGTG AGACGTGGGA CTCTAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATATACCTAT AAGGATAATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID Nº: 154)

CCCTGGTTCC ACCTTIAGTT TGCC (SEC ID Nº: 155)

DOM-36 SEC ID Nº: 38

· D I Q H T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D I D B
N L E ·

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCATTGCC GGGCAAGTCA GGATATTGAT
CATAATTTAG

CTGTAGGCTT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTTCAGT COTATACTA
GTATTAAATC

· W Y Q O K P G K A P K L L I Y D S S M L Q S G V P S R F S G
S G S ·

101 AGTGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT AGTTCCATGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

TCACCATAGT CGTCTTTGGT CCGTTTCGGG GATTCTGAGG CTAGATACTA TCAAGGTACA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAAAGTCAC
CGTCACCTAG

· G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C O Q Y B S I P V T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATTTCTA TTCCTGTIAC
GTTGCGCCAA

ACCTGTCTTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAGTAAGAT AAGGACATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 156)

CCCTGGTTCC ACCTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 157)

DOM-37 SEC ID N°: 39

DOM-37 SEQ ID NO: 39

D I O H T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Q I E T
N L E

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CGTGTGCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GCAGATTGAG
ACGAATTAG

CTGTAGGCTT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTTCACT CGTCTAACTC
TGCTTAAATC

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D G S W L Q S G V P S R P S G
S G S

101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCCTT GATCTATGAT GGTTCCTGGT TGCAAAAGTG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCASTGGATC

TCACCATAGT CGTCTTTGGT CCCTTTCGGG GATTCGAGGA CTAGATACTA CCAAGGACCA ACCTTCACC CCAGGGTAGT GCAAAATCAC
CGTCACTAG

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H S L P A T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATAGTT TGCCTGTIAC
GTTGCGCCAA

ACCTGTCTTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAGTATCAA ACGGACGATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 158)

CCCTGGTTCC ACCTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 159)

DOM-38 SEC ID N°: 40

D I O H T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D I G N
N L E

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CGTGTGCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GGAATTGGT
AATAATTAG

CTGTAGGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAAEGG CCCGTTTCAGT CCTATAACCA
TTATTAAATC

. H Y Q Q R P G K A P R L L I Y B G S H L Q S G V P S R F S G
S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCT GATCTATCAT GGGTCTGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCG CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

TCACCATGGT CGTCTTTGGT CCCTTTGGG GATCCGAGGA CTAGATAGTA CCCAGGACCA ACGTTTCACC CCAGGGTAGC GCAAAGTCAC
CGTCACCTAG

. G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C Q Q Y D E N P T T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCATCTCTA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTITG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATGATTITA ATCCTACTAC
GTTCCGCCAA

ACCTGTCTTA AAGTGAGAT GGTAGTCTGC AGACGTTGGA CTCTAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATACTAAAT TAGGATGATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 160)

CCCTGGTTCC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 161)

DOM-39 SEC ID N°: 41

D I O M T Q S P S S L S A S V G D C V T I T C R A S Q N I D G
L L W .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCATCTCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA CTGTCTCACC ATCACTTGGC GGGCAAGTCA GAATATTGAT
GGTCTGTTAT

CTGTAGGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAAEGG CCCGTTTCAGT CTTATAACCA
CCAGCAATA

. H Y Q Q R P G K A P R L L I Y A G S G L Q S G V P S R F S G
S G S .

101 GGTGCTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCT GATCTATCAT GGGTCCGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

CCACCATAGT CGTCTTTGGT CCCTTTGGG GATCCGAGGA CTAGATAGTC CCCAGGCCCA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAAAGTCAC
CGTCACCTAG

. G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C Q Q K A F E P F T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCATCTCTA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTITG CTACGTACTA CTGTCAACAG AAGGCTTTTG AGCCTTTTAC
GTTCCGCCAA

ACCTGTCTTA AAGTGAGAT GGTAGTCTGC AGACGTTGGA CTCTAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC TTCCGAAAC TCGGAAATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 162)

CCCTGGTTCC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 163)

DOM-40 SEC ID N°: 42

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T P K A
 Y D M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CTCGCGGATT CACCTTTAAG
 GCGTATGATA
 CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAATTC
 CGCATACTAT
 G W V R Q A P G K G L E W V S Q I G R D G S F T Y Y A D S V
 K G R .
 101 TGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCACAG ATTGGGAGGG ATGGTTCTTT TACATACTAC GCAGACTCCG
 TGAAGGGCCG
 ACCCAACCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTGTG TAACCTCTCC TACCAAGAAA ATGTATGATG CGTCTGAGGC
 ACTTCCGGC
 F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
 K P R
 201 GTTCACCATC TCCCGCACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTG
 GAAACCTCGT
 CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTCTT GTGCGACATA GACCTTACT TGTGCGAGC ACGGCTCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
 CTTTGGAGCA
 R Y A I F T F D R G Q G T L V T V S S
 301 CGGTATGCTA TTTTACTTT TGAACGGGT CAGGGAACCC TGGTCACCG CTCGAGC (SEC ID N°: 164)
 GCCATACGAT AAAATGAAA ACTAGCCCA GTCCCTTGGG ACCAGTGGCA GAGCTCG (SEC ID N°: 165)

DOM-41 SEC ID N°: 43

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F F E
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTTACAGC CTGGGGGTC CCTGGCTTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTTT
GAGTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAAA
CTCATACTCT

T W V R Q A P G K G L E N V S S I A N D G S T T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGCGAATG ATGGTTGCAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAACGCTTAC TACCAAGCTG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTCAACATC TCCCGCAGCA ATTCCAGGAA CACGCTGTAT CTGCAGATGA ACAGCCTGCG TCGCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAACCTGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGAGCG ACGGCTCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGACTA

R Q F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGGCAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGACC (SEC ID N°: 166)

CGCGTCANAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 167)

DOM-42 SEC ID N°: 44

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F G F
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTTACAGC CTGGGGGTC CCTGGCTTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGT
CCGTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAACCA
GGCATACTCT

T W V R Q A P G K G L E N V S S I V G D G L D T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGTTGGTG ATGGTCTGGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAACAAACCA TACCAAGCTT ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P D

201 GTTACCATC TCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG TGCGGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCTA

R V F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGGGTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 168)

GCCCAAAAC TGATGACCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 169)

DOM-43 SEC ID N°: 45

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F A S
Y E M

1 GAGGTGCAGC TGTTCAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCTCTC TCCTGTGAGC CCTCCGATC CACCTTTGCT
TCTTATGAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG ACCCATGTCG GACCCCCGAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAACGA
AGAACTACTT

· A W V R O A P G R G L E W V S S I G S D G G P T Y Y A D S V
R G R

101 TGGCGTGGGT CCGCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTTGGTAGTG ATGGTGGGCG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACGSCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGC TAACCATCAC TACCACCCGG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D S A V Y Y C A
K P D

201 GTTACCATC TCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC TCCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG AGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGACTA

R A F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGGCTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 170)

TCCCGAAAC TGATGACCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 171)

DOM-44 SEC ID N°: 46

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F T S
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTACG
TCATTATGAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCTCCG AACCATGTGC GACCCGCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATGC
AGAATACTCT

G H V R Q A P G K G L E W V S S I E P T G I T T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGAGCCTA CTGGTATTAC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCCACCCA GGGGTCGGA GTTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAACTCGGAT GACCAATAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P H

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAACCTCAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTGAGTA

F T E L G F D Y W G O G T L V T V S S

301 TTTACTGAGC TTGTTTGA CTACTGGGT CAGGGAACCC TGGTACCCT CTCGAGC (SEC ID N°: 172)

AAATGACTCG AACCAAACT GATGACCCA GTCCCTTGGG ACCAGTGGCA GAGCTCG (SEC ID N°: 173)

DOM-45 SEC ID N°: 47

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F G N
Y A M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGGT
AAATATCCGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCTCCG AACCATGTGC GACCCGCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATGC
TTAATACGCT

A H V R Q A P G K G L E W V S K I G A Q G L E T Y Y A G S V
K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAG ATTGGGGGCG AGGGTCTTCA TACATACTAC GCAGCTCCG
TGAAGGGCCG

ACCCACCCA GGGGTCGGA GTTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTTC TAACCCCGCG TCCAGAACT ATGTATGATG CGTCCGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K Q T

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAACAGAGC

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CITTGTCTGC

T H D Y E R F D Y W G O G T L V T V S S

301 ACCATGGATT ATGAGAGGTT TGACTACTGG GGTGAGGAA CCTGGTCAC CGTCTCGAGC (SEC ID N°: 174)

TGCTACTTAA TACTCTCAA ACTGATGACC CCAGTCCCTT GGGACCAAGT GCAGAGCTCG (SEC ID N°: 175)

DOM-46 SEC ID N°: 48

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E L
Y A M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTALAGC CTGGGGGTC CCTGGCTCTC TCTGTGAGC CCTCCGGATT CACCTTTGAG
TTGTATGCTA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCG GACCCCCAG GACGCGAGAG AGGACAGTC GAGGCGCTAA GTGGAAACTC
AATATAGAT

. A W V R O A P G K G L E W V S G I G A V G E T T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGST ATTGGTGTG TGGGTGAGAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGSCCG

ACCGCACCA GGGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTCCA TAACCACGAC ACCCACTCTG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K E A

201 GTTACCATC TCCCGCACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGGCAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGAGGCT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CITTCTCCGA

N N L S D N L V F D Y W G O G T L V T V S S

301 AATAATCTT CTGATAATCT TGTGTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCTT GGTACCCGTC TCGAGC (SEC ID N°: 176)

TTATTAGAAA GACTATTAGA ACACAACTG ATGACCCAG TCCCTTGGGA CCAGTGGCAG AGCTCG (SEC ID N°: 177)

DOM-47 SEC ID N°: 49

D I O M T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G D
S L S .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCTTCC CTGTCTGAT CTGAGGAGA CCCTGTCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG
GATTCGTTAA

CTTAGGTCCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAACCTTA GACATCTCTT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCGGTTCACT CACTTAACCC
CTAGCAATT

. H Y O O K P G R A P K L L I Y F G S Y L O S G V P S R F S G
S G S .

101 GTTGGATCCA GCAGAAACA GGGAAAGCCC CTAGCTCTCT GATCATTTT GTTCTCTATT TGCANAAGTG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

CAACATGCT GTCTTTGGT CCGTTTGGG GATTCGAGA CTAGATAAA CCAAGGATAA AGGTTTCACC CAGGGTAGT GCANAAGTCA
CGTCACTAG

· G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C Q Q Y L H T P S T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCAC7CTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATT7TG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATT7GCATA CTCCTTCGAC
GTTGGGCCAA

ACCCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGT7TGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAAACGTAT GAGGAAGCTG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GEGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 178)

CCCTGGTTCC ACCTT7AGTT TGCC (SEC ID N°: 179)

DOM-48 SEC ID N°: 50

D I Q M T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G D
S L S ·

1 GACATCCAGA TGAECAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCA7 CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACT7GCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG
GATTGG7TAA

CTGTAGGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTCACT CACCTAACC
CTAAGCAATT

· W Y O O K P G R A P K L L I Y F G S Y L O N G V P S R F S G
S G S ·

101 GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGSAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATTTT GGTTCCTATT TGCAAAATGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCASTGGATC

CAACCATGGT CGTCT7TGGT CCTTTCGGG GATTGAGGA CTAGATAAAA CCAAGGATAA ACGTTT7ACC CCAGGGTAGT GCAAAGTCAC
CGTCACTAG

· G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C Q Q Y M I T P T T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCAC7CTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATT7TG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGATTA CTCCTACTAC
GTTGGGCCAA

ACCCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGT7TGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATATACTAAT GAGGATGATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 180)

CCCTGGTTCC ACCTT7AGTT TGCC (SEC ID N°: 181)

DOM-49 SEC ID N°: 51

D V Q H T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G D
S L S .

1 GACGTCCAGA TGACCCAGTC TCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTCCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG
GATTGGTTAA

CTGCAGGCT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCGGTTCACT CACCTAACCC
CTAAGCAATT

· H Y Q Q K P G K A P K L L I Y F G S Y L Q S G V P S R F S G
S G S .

101 GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTT GTTCTCTATT TGCAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

CAACCATGGT CGCTTTGGT CCGTTTCGGG GATTGAGGA CTAGATATAA CCAAGGATAA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAAGTCAC
CGTCACTAG

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H S A P S T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGAGTG CTCTTCTAC
GTTGGGCCAA

ACCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCTC AGACGTTGGA CTCTAATAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATATACTCAC GAGGAAGATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 182)

CCCTGGTTCC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 183)

DOM-50 SEC ID N°: 52

D I Q H T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G D
S L S .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTCCC GGGCAAGTCA GTGGATTGGG
GATTGGTTAA

CTGTAGGCT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCGGTTCACT CACCTAACCC
CTAAGCAATT

· H Y Q Q K P G K A P K L L I Y F G S Y L Q S G V P S R F S G
S G S .

101 GTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTT GTTCTCTATT TGCAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

CAACCATGGT CGCTTTGGT CCGTTTCGGG GATTGAGGA CTAGATATAA CCAAGGATAA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAAGTCAC
CGTCACTAG

· G T D F T L T I S S L Q P E D S A T Y Y C Q Q Y Q Y V P S T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATATGAGTG TTCTTCTAC
GTTGGGCCAA

ACCCTGCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAGAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAGTCATAC AAGGAAGATG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K Q

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAJ ACAG (SEC ID N°: 184)

CCCTGGTTCC ACCTTAGTT TGTG (SEC ID N°: 185)

DOM-51 SEC ID N°: 53

D I O M T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q P I V D
E L D

1 GACATCCAGJ TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GCCTATTGTT
GATGAGTTAG

CTGTAGGCTT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTCACT CGGATAACAA
CTACTCAATC

W Y O Q K P G K A P E L L I Y A A S I L O S G V P S R F S G
S G S

101 ATTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCT GCGTCCATTT TGCAAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

TAACCATGGT CGTCTTTGGT CCCTTTCGGG GATTCGAGGA CTAGATACGA CGCAGGTAAA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAGAGTCAC
CGTCACCTAG

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C H O W S T Y P T T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCACTAG TGGTCTACTT ATCCTACGAC
GTTCGGCCAA

ACCCTGCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAGAC GATGCATGAT GACAGTAGTC ACCAGATGAA TAGGATGCTG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATTAA ACGG (SEC ID N°: 186)

CCCTGGTTCC ACCTTAATT TGCC (SEC ID N°: 187)

DOM-52 SEC ID N°: 54

D I O M T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S O D I G S
A L R

1 GACATCCAGT TGMCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCYGCAT CTGTAGGTGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGCAGAGTCA GGATATTGGG
TCTGCTTAA
CTGTAGGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACCTA GACATOCACCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCGTTCACT CCTATTAACC
AGACGCAATT

W Y O O X P G K A P K L L I Y L G S D L O S G V P S R P S G
S G S

101 GGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCTCT GATCTATTG GGTTCGGATT TGCAAAGTGG GGTCCCAACA CATTTCAGTG
GCAGTGGATC
CCACCAATAGT CGTCTTTGGT CCGTTTGGG GATTCGAGGA CTAGATAAAC CCAAGGCTAA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAGAGTCAC
CGTCACTAG

G T D F T L T I S S L O P E D F A T Y Y C O Q T O Y F P T T
F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACGCAGTATT TTCCTACGAC
GTTCCGGCCAA
ACCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTTGGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC TGCCTCATAA AAGGATGCTG
CAAGCCGGTT

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 188)
CCCTGGTTCC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 189)

DOM-53 SEC ID N°: 55

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A I Y G
 G L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGCTGCACT CTGTAGGAGA CCGTGTACCC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA GGGGATTAT
 GGGGGTTAC
 CTGTAGGTCT ACTGGGTCAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCCTCT GGCACAGTGG TAGTGAACGG CCCGTTCACT CCGCTAAATA
 CCCCCAATG
 . W Y Q O K P G R A P K L L I Y G E S M L Q S G V P S R F S G
 S G S .
 101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGGG GATCCATGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
 GCAGTGGATC
 CCACCATGGT CGTCTTTGGT CCCTTTCGGG GATTGAGGA CTAGATACCC CTCAGGTACA ACGTTTCACC CCAGGGTAGT GCAGATCAC
 CGTCACTAG
 . G T D F T L T I S S L R P E D F A T Y Y C Q Q V Y E K P F T
 F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCATCCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTTATCATA AGCCTTTTAC
 GTTCGGCCAA
 ACCCTGTCTA AAGTGAGAGT GGTAGTCGTC AGACGTAGGA CTCTAAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC CAAATAGTAT TCGGAATAAG
 CAAGCCGGTT
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 190)
 CCCTGGTTCC ACCTTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 191)

DOM-54 SEC ID N°: 56

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F T A
Y R M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCTGTGCGC CCTCCGGATT CACCTTTACG
CGGTATAGGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATGC
CGCATATCCT

A W V R Q A P G K G L E W V S W I S P S G S G T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTTCGCCCTT CTGGTTCGGG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCTA GGGGTCGGA GTTCCCTTCC CAGATCTCAG CCAGAGTACC TAAAGCGGAA GACCAAGCCC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L O N N S L R A E D T A V Y Y C A
K T L

201 GTTCACCATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAAATTTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTCTT GTGCGACATA GACGTTIAC TGTGGGAGCG ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTTTGAAC

T D S P S G H Y E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACCGATTGCG CGTCGGGCA TTATGAGTIT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 192)

TGCCTAAGCG GCAGCCCGGT AATACTCAGA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCASTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 193)

DOM-55 SEC ID N°: 57

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F A R
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCTGTGCGC CCTCCGGATT CACCTTTACG
CGGTATAGGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATGC
CGCATATCCT

G W V R Q A P G K G L E W V S R I T A Q G L G T Y Y A D S V
K E R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTTCGCCCTT CTGGTTCGGG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCTA GGGGTCGGA GTTCCCTTCC CAGATCTCAG CCAGAGTACC TAAAGCGGAA GACCAAGCCC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L O N N S L R A E D T A V Y Y C A
K Y L

201 GTTCACCATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAAATTTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TGAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTATAGAA

T D F S S G H Q E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACTGATTTTA GTAGTGGCA TCAGGAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 194)

TGACTAAAT CATCACCGT AGTCCTCAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCAGTG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 195)

DOM-56 SEC ID N°: 58

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F N D
Y T H

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCTCTC TCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAAT
GATTATACTA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCG GACCCCCAG GGACGCGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAAATTA
CTAATATGAT

G H V R Q A P G R G L E W V S W I H G T G G O T Y Y A D S V
K G R

101 TGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GYTACAGTG GGTCTCATGG ATTCTATGGA CTGGTGGTCA GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAGGGCCG

ACCCACCCA GCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTACC TAAGTACCCT GACCACAGT CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S R N T L Y L Q H N S L R A E D T A V Y Y C A
K A L

201 GTTCACCATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGCTTTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTCGAAC

A D R S G G V V E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GCTGATAGGA GTGGGGGGGT TGTGAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 196)

CGACTATCCT CACCCCCCA ACAACTCAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCAGTG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 197)

DOM-57 SEC ID N°: 59

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S E
Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGCTTC TCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCT
GAGTATGATA
CTCCAGCTCG ACAGCCTCAG ACCCCCTCG ACCATGTCTG GACCCCCAG GAGCGCAGAG AGGACAGTC GGAGGCTAA GTGGAAAGA
CTCAACTAT

. Y N V R Q A P G K G L E W V S W I D T D G G D T Y Y A D S V
K G R .

101 TGYATGGGT CCGCCAGGCT CCAGCGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTGATACTG ATGGTGGGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG
ACATAACCA GCGCGTCCGA GTTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTACC TAACTATGAC TACCACCCCT AGGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCTCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGGT
CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTGGACCA

L K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CTGAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 198)
GACTTCAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 199)

DOM-58 SEC ID N°: 60

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E V
 Y T M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
 GTTTATACTA

CTCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAACTC
 CAAATATGAT

A W V R O A P G K G L E W V S T I D E S G R D T Y Y A D S V
 K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAACG ATTGATGAST CTGGTCCTGA TACATACTAC GCAGACTCCG
 TGAAGGGCCG

ACCGCACCCA GGCCTCCGA GGTCCCTCC CAGACTCAC CCAGGTTGC TAACTACTCA GACCAGCACT ATGTATGATG CGTCTGAGGC
 ACTTCCGEC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
 K P G

201 GTTCAECATC TCCCGCACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
 GAAACCTGGT

CAAGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
 CTTTGGACCA

V W F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTTTGGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 200)

CAAACCAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCASTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 201)

DOM-59 SEC ID N°: 61

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F L D
Y A N .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTCTG
GATTATGCGA

CTCCACGTCC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAGAC
CTAATACGCT

G H V R O A P G K G L E W V S T I S P M G H G T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGG GTCTGGAGTG GGTCTCACT ATTTCTCCGA TGGGTATGGG TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCCAAACCA GCGCGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTTGA TAAAGAGGCT ACCCATACC ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S E N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K S S

201 GTTCACCATC TCCECGGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATCGAGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTCCGACATA GAGCTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGCGGCCATA TAATGACAG
CTTAGCTCA

A I S F T S D I S N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GCTATTTCGT TTACTTCTGA TATTCTAAT TTGACTACT GGGGTACGGG AACCTGGTC ACCGTCTCGA GC (SEC ID N°: 202)

CGATAAGCA AATGAGACT ATAAAGATTA AAATGATGA CCCCAGTCCC TGGGGACCAG TGGCAGAGCT CG (SEC ID N°: 203)

DOM-61 SEC ID N°: 62

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F A A
Y A N .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTCTG
GCTTATGCTA

CTCCACGTCC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAGCA
CTAATACGAT

T W V R O A P G K G L E W V S Y I S P N G T A T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATAT ATTAGTCCGA ATGGTACGGC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCA GCGCGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTATA TAAACAGGCT TACCATGCC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S E N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
E Y V

201 GTTCACCATC TCCECGGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATATGTC

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CCTTATACAC

G H R W U S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GGGATGCGTT GGAATTCTTT TGACTIONG GGTGAGGAA CCTGGTCAC CGTCTGAGC (SEC ID N°: 204)

CCTACGCAA CCTTAAGAAA ACTGATGACC CCAGTCCCTT GGGACCACTG GCAGAGCTCG (SEC ID N°: 205)

DOM-62 SEC ID N°: 63

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F S S
Y E M

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGTC CTGCGTCTC TCCTGTGAGC CCTCCGATT CACCTTTTCG
AGTTATGAGA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAAAGC
TCAATACTCT

A W V R Q A P G K G L E W V S S I T S L G T S T Y Y A D S V
K G R

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACGAGTC TTGGTACTTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATGCTCAG AACCATGAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATEA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCCCA

R K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 206)

TCCTTCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGAC AGAGCTCG (SEC ID N°: 207)

DOM-65 SEC ID N°: 64

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F N E
 Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAAT
 GAGTATGAGA

CTCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAATTA
 CTCATACTCT

. T N V R Q A P G K G L E W V S T I T S E G S G T Y Y A D S V
 K G R .

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTACTAGTG AGGGTAGTGG GACATACTAC GCAGACTCCG
 TAAAGGGCCG

ACTGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGATTTC TAATGATCAC TCCCATCACC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
 ATTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L O H W S L R A E D T A V Y Y C A
 K P H

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
 GARACCTAAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GACCTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
 CTTTGATTAA

.

G K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GGTAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 208)

CCATTCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 209)

DOM-66 SEC ID N°: 65

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F S D
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCT
GATTATGAGA

CTCCAGGTGG ACACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGAAAAGA
CTAATACTCT

L W V R Q A P G K G L E W V S T I T S E G H S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGGG GTCTGGAGTG GGTCTCACT ATTACTAGTG AGGGTCATTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAACACCCA GGGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTTGA TAATGATCAC TCCCACTAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGGG

CAAGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTCCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGACCC

T S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACTTCGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 210)

TGAAGCAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGTCCG (SEC ID N°: 211)

DOM-67 SEC ID N°: 66

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGT
GATTATGAGA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCCTAA GTGGAAATCA
CTAATACTCT

S W V R Q A P G K G L E W V S T I D S D G S F T Y Y A D S V
K G R .

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTGATTCTG ATGGTAGTTT TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTCAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGC TAACTAAGAC TACCATCATA ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TCCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAAGTICTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTTGGCCCA

V K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTGAAGTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 212)

CACITCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 213)

DOM-68 SEC ID N°: 67

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F R D
Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTAGT
GATTATGAGA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCCTAA GTGGAAATTC
CTAATACTCT

T W V R Q A P G R G L E W V S S I S S T G Q S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTCTTCTTA CTGGTCACTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTCAACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGACTAGA TAAAGAGAT GACCACTCAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TCCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGCCCCA

N K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AATAAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 214)

TTATTCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 215)

DOM-69 SEC ID N°: 68

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F L D
Y G H

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGCTC CCGGCTCTC TCGTGTCCAG CCGCGGATT CACCTTTCTT
GATTATGCTA

CTCCAGCTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCG GACCCCCCAG GGACGCAGAG ASGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAAGAA
CTAATACCAT

A W V R Q A P G K G L E W V S A I S P L G L S T Y Y A D S V
K S R

101 TGCGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGARGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGCT ATTTCGCTTC TTGGTCTTAG TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGAGCCG

ACCGAACCCA GCGGTCGGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTCGA TAAAGCGGAG AACGAGAATC ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCTGGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K E V

201 GTTCAACATC TCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCCGGCTAT ATTACTGTGC
GAAAGAGGTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTCTCCAC

R V G R G V H P P K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGGTGGGTA GGGGTGTTCA TCCTCCGAAG TTGACTACT GGGGTGAGG AACCTTGGTC ACCGTCTCGA GC (SEC ID N°: 216)

TCCACCCAT CCCCACAAGT AGGAGGCTTC AACTGATGA CCCCAGTCCC TTGGGACCAG TGGGAGAGCT CG (SEC ID N°: 217)

DOM-70 SEC ID N°: 69

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E N
Y A K .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGGTCTC TCCGTGTCAG CCTCCGGAAT CACCTTTGAG
AAATTATGCTA

CTCCAGGTGC ACAGCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCGAG GGACGCAGAG AGGACAGCTC GGAGGCCTAA GTGGAAACTC
TTAATACGAT

. S M V R Q A P G K G L E W V S T I A P L G V P T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTC GGTCTCAACG ATTGCTCCGC TGGGTGTTC GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAGCACCA GGGGTCCCA GTCCCTTCC CAGATCTAC CCAGATTGC TAACGAGGCG ACCCAGAGG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K H T L Y L Q M H S L R A E D T A V Y Y C A
K K K

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAAGGAG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTICTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACAG
CTTTTCTTC

V G A W L Q S R S F D Y N G Q G T L V T V S S

301 GTTGGGGCGT GGCTGCAGTC GCGGAGTTTT GACTACTGCG GTGAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 218)

CAACCCCGCA CCGACGTCA GCGCTCAAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCAAGTG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 219)

DOM-71 SEC ID N°: 70

E V O L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F E G
Y P M -

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCGTGTCAG COTCCGGATT CACCTTTGAG
GGTTATCCTA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCG GACCCCCCAG GGACGCAGAG AAGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAACTC
CCAATAGGAT

S W V R Q A P G K G L E W V S T I S P L G P D T Y Y A D S V
K G R

101 TGTGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTAGTCCTT TGGGTCCTGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAGCACCCA GCGCGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAG CCAGAGTTGA TAATCAGGAA ACCCAGGACT ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L L

201 GTTCAACATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CAGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACTGTTG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTA TGCGGCCATA TAATGACAG
CTTTGACAA

M G E Y L N S R T F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ATGGGGGAGT ATTTGAATC TAGGACGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC (SEC ID N°: 220)

TACCCCTCA TAACTTAAG ATCCTGCAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACGAGTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 221)

DOM-72 SEC ID N°: 71

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F E A
Y P N .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
GCGTATCCTA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAACTC
CGCATAGGAT

. S H V R O A P G K G L E W V S S I S P L G L W T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTCCCTC TTGGTTTGTG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAGCACCCA GCGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTCA TAAAGGGGAG AACCAACAC CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L S

201 GTTCACCATC TCCCGCGACR ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCGAGGAC ACCCGGCTAT ATTACTGTGC
GAAACTTAGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGCGACATA GAGCTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCATA TAATGACAG
CTTTGAATCA

A G A E T H V Y R L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GCTGGGGCGG AGACTCATGT TTATCGGCTT TTGACTACT GGGGTAGGG AACCTGTGTC ACCGTCTCGA GC (SEC ID N°: 222)

CGACCCCGCC TGTGAGTACA AATAGCCGAA AAACGTATGA CCCCAGTCCC TTGGGACCAG TGGCAGAGCT CG (SEC ID N°: 223)

DOM-73 SEC ID N°: 72

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S K
Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTTCT
AAGTATGATA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAAAGA
TTCATACTAT

. S H V R O A P G K G L E W V S T I L E D G L T T Y Y A D S V
K G R .

101 TGTCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTCTGAGG ATGGTCTGAC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACAGAACCCA GCGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGA TAAGACCTCC TACCAGACTG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCGAGGAC ACCCGGCTAT ATTACTGTGC
GAAACCGGG

CAAGTGCTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGCCCC

R L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTTTGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 224)

GCAACAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 225)

DOM-74 SEC ID N°: 73

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D
Y P H

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCTGTGAGC CCTCCGGATT CACCTTTTCG
GATTATCCTA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCAATGTCG GACCCCCCAG GGACGACAG AGGACACGTC GGAGGCCCTAA GTGGAAAAGC
CTAATAGGAT

T W V R Q A P G K G L E W V S T I L S P G T E T Y Y A D S V
K G R

101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAACT ATTCTGTCTC CGGGTACGGA GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACTGCACCCA GGCAGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTTGA TAAGACAGAG GCCCATGCCCT CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K A E

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TCCGAGGAGC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGCTGAG

CAAGTGCTAG AGGSCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTCCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTCGACTC

K D F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AAGGATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 226)

TTCCIAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 227)

DOM-75 SEC ID N°: 74

Av01

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F L O
Y P M -

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCGGGATT CACCTTTTTC
CAGTATCCGA

CTCCAGTTCG ACAACCTCAG ACCCGCTCCG AACCATGTCG GACCCCGCAG GGACGCGAG AGGACAGCTC GGAGCCCTTA GTGGAAAAAC
GTCAZAGGCT

G H V R D A P G K G L E W V S T I S P V G L T T Y Y A D S V
K G R -

101 TGGGTGGGT CGCCGAGCT CCAGGGAGG GTCTAGATG GGTCTCACT ATTCTCTCTG TTGGTTTGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAGGGCCG

ACCCAACTCA GCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGA TAAAGAGGAC AACCAACTG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K L F

201 GTTACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAATTGTTT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCTTA TGCGCCATA TAATGACAG
CTTTAACAAA

E G S R I O R D V G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGGGGTCA GGATTCAGCG TGATGTGGGT TTGACTACT GGGTCAGGG AACCTGGTC ACCGTCTCGA GC (SEC ID N°: 228)

CTCCCCAGCT CCTAAGTCGC ACTACACCA AACTGATGA CCCCAGTCCC TTGGGACCAG TGGCAGAGCT CG (SEC ID N°: 229)

DOM-77 SEC ID N°: 75

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L P L S C A A S G F T F E E
 Y G M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCTGTGCAG CCTCGGATT CACCTTTGAG
 GAGTATGGTA

CTCCAGGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCAFGTCG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGGCTAA GTGGAAACTC
 CTCATACCAT

· A W V R O A P G K G L E W V S T I S P L G I S T Y Y A D S V
 K G R ·

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGAG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTCTCCGC TGGGTATTC GACATCTAC GCAGACTCCG
 TGAAGGGCCG

ACCGCACCA GCGGCTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGATTGA TAAAGAGGCG ACCCATAAAG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
 ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y C A
 K H A

201 GTTCACATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
 GAAACAATGT

CAAGTGSTAG AGGGCGCTGT TAAGGTCTT GTGGACATA GAGTTTACT TGTGGAGCG AGGGCTCTG TGGCGCCATA TAATGACAG
 CTTTGTACGA

T S Q E S L R S F D Y W G O G T L V T V S S

301 ACGTCTCAGG AGTCTTTGCG GTCTTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCTT GGTCAACGTC TCGAGC (SEC ID N°: 230)
 TGCAGAGTCC TCAGAAACGC CAGAAACTG ATGACCCAG TCCCTTGGGA CCAGTGGCAG AGCTCG (SEC ID N°: 231)

ES 2 442 455 T3

DOM-78 SEC ID N°: 76

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F E R
Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
AGGTATCAGA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAACTC
TCCATAGTCT

A H V R O A P G K G L E W V S T I S S D G G G T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTGGGT CCGCCAGGCT CCGGGGAAGG GTCTAGASTG GGTCTCAACG ATTAGTTCTG ATGGTGGGGG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCTG

ACCGCACCCA GGGGTCCGA GGGCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTCG TAATCAAGAC TACCACCCCG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGGT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCCT GTGGACATA GACGTTTACT TGTGGAGCGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTTGACCA

H R F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CATCGGTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTGAGC (SEC ID N°: 232)

GTAGCCAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 233)

DOM-80 SEC ID N°: 77

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F G R
Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTTGAG
AGGTATCAGA

CTCCACGTGC ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTGC GACCCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCTTAA GTGGAAACCA
GCAATAGTCT

A H V R O A P G K G L E W V S S I S S D G G G T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTGGGT CCGCCAGGCT CCGGGGAAGG GTCTAGASTG GGTCTCATCT ATTCTTCTG ATGGTGGGGG GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCTG

ACCGAACCCA GGGGTCCGA GGGCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGA TAATCAAGAC TACCACCCCG CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M H S L R A E D T A V Y Y C A
K P S

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCGTCT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTT7GGCAGA

R R F D Y W G O G T L V T V S S

301 CCGCGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 234)

GCAGCCAAAC TGAAGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 235)

DOM-81 SEC ID N°: 78

E V O L L E S G G G L V Q P G G F L R L S C A A S G F T F E L
Y P N ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTT CCTCCCTCTC TCTGTGCAG CCTCCGGATT CACCTTGGG
TTGTATCCGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAG ACCCCCTCCG AACCATGTCT GACCCCCCAA GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAACTC
AACATAGGCT

· A W V R O A P G K G L E W V S S I S P V G F L T Y Y A D S V
K G R ·

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCATCG ATTCTCTCGG TTGGTTTCTT GACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGCACCCA GGCGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGACCTCAC CCAGAGTAGC TAAAGAGGCC AACCAAGA CTGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M H S L R A E D T A V Y Y C A
K G H

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAAGGGCAT

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTA TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTCCCGTA

E G S Y T P R S A F D Y R G O G T L V T V S S

301 GAGGGGTCTT ATACTCCCGG GTCCGCTTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACG GTCTCGAGC (SEC ID N°: 236)

CTCCCCAGCA TATGAGGCGC CAGCCGAAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCACTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 237)

DOM-82 SEC ID N°: 79

E V O L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F V A
Y P H .

1 GAGGTGCAGC TTTTGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGGTCTC TCCTGTGCAG CCTCGGGATT CACCTTTGTG
GCCTATCCTA
CTCCAGCTGC ACAACCTCAG ACCGCTCTCG AACCATGTGC GACCCGCCAG GGACGCAGAG AGGACAGCTC GGAGGCCATA GTGGAACAC
CGCATAGGAT

A W V R Q A P G R G L E N V S T I A P L G G N T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCGTGCGT CCGCAGGCT CCAGGGAGG GTCTGAGTG GGTCTCAACT ATTGCGCTC TGGGTGGTAA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAGGGCCG
ACCGCACCA GGGGTCCGA GGTCCCTTC CAGACCTAC CCAGATTGA TAACGGGAG ACCCAACATT ATGTATGATG CCGTGGAGC
ACTTCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L O H N S L R A E D T A V Y Y C A
K R P

201 GTTCACCATC TCCCGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT ATTACTGTGC
GAAACGGCCG
CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTGCCCGC

E G L O I D S Q N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGGGCTGC AGATTGATTC TCAGATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCGAGC (SEC ID N°: 238)
CTCCCCGACG TCTAACTAAG AGTCTTAAAA CTGATGACCC CAGTCCCTTG GGACCACTGG CAGAGCTCG (SEC ID N°: 239)

DOM-83 SEC ID N°: 80

E V Q L L E S G G G L V O P G G S L R L S C A A S G F T F A L
Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCTCTC TCCGTGTCAG CCTCCGGATT CACCTTTGCG
TTGTATCAGA

CTCCACGTCG ACAACCTCAS ACCCCCTCCG AACCATGTCTG GACCCCCAG GGAACGAGAG AGGACACGTC GGAGGCCTAA GTGGAAACGC
AACATAGTCT

A N V R O A F G R G L E W V S S I D S S G S D T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGATTCTT CTGGTAGTGA TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCCA GCGCGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTAGC TAACTAAGAA GACCATCACT ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K P E

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CAGGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCCGGGTAT ATTACTGTGC
GAAACCTGAG

CAAGTGGTAG AGGGCGCTGT TAAGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGCGACGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACACG
CTTTGGAATC

R D F D Y H G O G T L V T V S S

301 CGTGATTITG ACTACTGGGG TCAGGGAAAC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 240)

GCACAAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCAGTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 241)

DOM-84 SEC ID N°: 81

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F R O
Y Q H .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CTTGGCTCTC TCCTGTGCAG CTTCCGGATC CACCTTACGG
CAGTACCAGA

CTCCACGTGG ACAACCTCAG ACCCECTCCG AACCATGTGG GACCCCCAG GGACGCAGAG AGGACACGTC GGAGGCCATA GTGGAATCC
GTCATGGTCT

. A W A R O A P G K G L E W V S T I A S D G V S T Y Y A D S V
K G R .

101 TGGCTTGGGC CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGC ATTGGCTCGG ATGGTGTTC TACATACTAC GCAGACTCCG
TGAAGGGCCG

ACCGAACCAG GGGGGTCCGA GGTCCCTTCC CAGATCTCAC CCAGAGTTGC TAACGCAGCC TACCACAAAG ATGTATGATG CGTCTGAGGC
ACTTCCCGGC

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A
K V G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGGC TGCCGAGGAC ACCGCCGTAT ATTACTGTGC
GAAAGTTGGT

CAAGTGTAG AGGGCGCTGT TAAGGTTCTT GTGCGACATA GACGTTTACT TGTGGAGCGC ACGGCTCCTG TGGCGCCATA TAATGACAGC
CTTCAACCA

R D F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTGATTTC ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC (SEC ID N°: 242)

GCATAAAAC TGATGACCCC AGTCCCTTGG GACCACTGGC AGAGCTCG (SEC ID N°: 243)

DOM-116 SEC ID N°: 82

D I O M T O S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S O P I G P
D L L .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTGGC GGCGAAGTCA GCCTATTGGT
CTTGATTAC

CTGTAGTCT ACTGGGTGAG AGGTAGGAGG GACAGACGTA GACATCTCT GGCACAGTGG TACTGAAGGG CCGGTTCAGT CGGATAACCA
GGACTAAATG

. W Y O O K P G K A P K L I I Y Q T S I L O S G V P S R F S G
S G S .

101 TGTGGTACCA GCGAAACCA GGGAAAGCCC CTAACTCCT GATCTATCAG AGGTCCATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA CGTTTCAGTG
GCAGTGGATC

ACACCATGGT CGTCTTGGT CCGTTTGGG GATTCGAGGA CTAGATAGTC TGCAGGTAAG ACCTTTCACC CCAGGGTACT GCAAGTCAAC
CGTCACTAG

. G Y D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y W A F P V T
T G O

201 TGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACT GAGATTTTG CTACGTACIA CTGTCAACAG TATTGGGCTT TTCTGTGAC
GTTCGGCCAA

ACCTGTCTA AAGTGAAGT GGTAGTCGT AGACGTGGA CTCTAAAC GATGCATGAT GACAGTTGTC ATAACCCGAA AAGGACACTG
CAAGCCGGT?

G T E V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG (SEC ID N°: 244)

CCCTGGTTCC ACCTTAGTT TGCC (SEC ID N°: 245)--

DOM-85 - SEC ID N°: 246

F E Q Y D M . E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG CAGTATGATA

S V K G R . R W V R Q A P G K G L E W V S W I D E A G H E T Y Y A D

101 TGAGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTGATGAGG CGGGTCATGA GACATACTAT
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

C A K G M . F T I S R D N S R N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGATG

D G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GATGGGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 361

5

DOM-86 - SEC ID N°: 247

I G D A L F . D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTGGG GATGCTTTAT

S G G G S . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y Y S S M L Q S G V P S R F

101 TTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATTAT TCTTCCATGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCGGTGGATC

A T F G Q . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R H S T P

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CGGCATAGTA
CTCCTGCTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 362

DOM-87 - SEC ID N°: 248

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I D E S L M .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTGAT GAGTCTTTAA

· W Y Q Q K P G K A P R L L I Y G V S Y L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 TGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATGGG GTGTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R W K A P
F T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTGG CTACGTACTA CTGTCAACAG CGGTGGAGG
CTCCTTTTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R - SEC ID N°: 363

DOM-88 - SEC ID N°: 249

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q E
I V E D L Y .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGAGATTGTG GAGGATTTAT

· W Y Q Q K P G K A A K L L I Y G A S W L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCG CTAAGCTCCT GATCTATGGT GCGTCCTGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T R R R P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACGCGTAGGC
GTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 364

5

DOM-89 - SEC ID N°: 250

D I Q M T Q S P A S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I D P M L R .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCAGCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTGAT CCTATGTTAA

· W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A G S I L Q S G V P S R F
S G S G S ·

101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCG GGTTCATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T L V T P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACGCTGGTGA
CTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 365

DOM-90 - SEC ID N°: 251

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
I S D A L F ·

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GTCGATTTCG GATGCGTTAT

· W Y Q Q K P G K A P R L L I Y Y G S V L Q S G V P S R F
S G S G S ·

101 TTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATTAT GGTTCGGTTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R F Q E P
V T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CGTTTTCAGG
AGCCTGTGAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 366

5 DOM-91 - SEC ID N°: 252

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Q
I S D E L N ·

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCCGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GCAGATTAGT GATGAGTTAA

· W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A V S I L Q S G V P S R F
S G S G S ·

101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATGCT GTGTCCATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q W L S F P
S T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TGGTTGAGTT
TTCCTTCGAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 367

DOM-92 - SEC ID N°: 253

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F V D Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTGTGT GATTATCCGA

G W V R Q A P G K G L E W V S T I S T G G F S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTTCTACGG GGGGTTTTTC GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K A R

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGCGCGG

Y Y Y L S Q I K N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TATTATTATC TTAGTCAGAT TAAGAATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 368

DOM-93 - SEC ID N°: 254

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F D I Y G M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTGTAT ATTTATGGGA

T W V R Q A P G K G L E W V S S I S P L G L V T Y Y A D
P V K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAAGT ATTTCCGCTC TTGGTCTGT TACATACTAC
GCAGACCCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K L K

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACTGAAG

E H G D V P F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGCATGGGG ATGTTCTTTT TGA TACTACTGG GGTCAAGGAA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC - SEC ID N°:
369

DOM-94 - SEC ID N°: 255

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E L Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG CTTTATCGA

S W V R Q A P G K G L E W V S T I S P T G L L T Y Y A D
S V K G R .

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTCTCCTA CGGTTTGTG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K F K

201 GTTCACCATC TCCCSCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATTTAAG

R S G K T D D T N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGAGTGGGA AGACTGATGA TACTAATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 370

DOM-95 - SEC ID N°: 256

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F R E Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTCCG GAGTATGATA

L W V R Q A P G K G L E W V S T I V G D G N G T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTGTGGGGG ATGGAATGG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K Q D

201 GTTCACCATC TCCCSCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACAGGAT

R Q F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTCAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 371

DOM-96 - SEC ID N°: 257

E V Q P L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F T D Y K M .

1 GAGGTGCAGC CGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTACT GATTATAAGA

L W V R Q A P G K G L E W V S S I S P S G R W T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCTTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTTCTCCTA GTGGTCGTTG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K S L

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAAGTCTT

F E G S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TTTGAGGGTA GTTTTACTA CTGGGTCAG GGAACCCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 372

DOM-97 - SEC ID N°: 258

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E E Y G M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG GAGTATGTA

S W V R Q A P G K G L E W V S T I S P I G V T T Y Y A D
S V K G R .

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGC ATTTGCGCTA TTGGTGTAC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K N A

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAATGCT

Y D R K S N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TATGATCGGA AGTCTAATTT TGACTIONTGG GGTGAGGGA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC - SEC ID N°:
373

DOM-98 - SEC ID N°: 259

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F D R Y V M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGAT CGGTATGTGA
 . V W V R Q A P G K D L E W V S G I T P S G R R T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG ATCTAGAGTG GGTCTCAGGT ATTACTCCGA GTGGTAGGAG GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 . F T I S R D N S K D T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K V L
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGGA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGTGTG
 G R H F D P L L P S F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GGGCGTCATT TTGATCCTCT TCTGCCTTCG TTGACTACT GGGGTCAGGG AACCTGGTC ACCGTCTCGA GC - SEC
 ID N°: 374

DOM-99 - SEC ID N°: 260

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F E D Y A M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGAG GATTATGCTA
 . S W V R Q A P G K G L E W V S T I T P G G F W T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTACTCCGG GTGGTTTTTG GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 . F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K T S
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAACGTCT
 S G E L Q L V E D F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 AGTGGGGAGT TGCAGTTGGT TGAGGATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 375

DOM-100 - SEC ID N°: 261

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q N
I K H S L R .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GAGCAAGTCA
GAATATTAAG CATTGCTTAC

· W Y Q Q K P G K A P R L L I Y H R S Q L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATCAT CGTTCCCACT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V R H R P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTAGGCATC
GTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 376

DOM-101 - SEC ID N°: 262

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
I G H R L R .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCT CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGCTATTGGG CATCGGTTAC

· W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 GTTGSTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGGCTCCT GATCTATCAT CGGTCCCACT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V A L F P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTGCTTTGT
TTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 377

DOM-102 - SEC ID N°: 263

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q H
 I G H H L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GCATATTGGT CATCATTTAA
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S H L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CCAAGCTCCT GATCTATCAT AGGTCCCATT TGCAAGTGG GTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D S A T Y Y C Q Q W D R P P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTCTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TGGGATAGGC
 CGCCTTATAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 378

DOM-103 - SEC ID N°: 264

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G H R L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC CCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGG CATCGGTTAC
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT CCGTCCAAGT TGCAAGTGG GTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V R A V P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTGCGGGCTG
 TGCCTTATAC GTTGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATTAA ACGG - SEC ID N°: 379

DOM-104 - SEC ID N°: 265

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G H R L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGG CATCGGTTAC
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATCAT CCGTCCAAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V R F S P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTCGTTTTT
 CTCCTTATAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 380

DOM-105 - SEC ID N°: 266

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G H R L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGG CATCGGTTAC
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATCAT CCGTCCAAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q S Y A R P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TCTTATGCTA
 GGCTGTGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 381

DOM-106 - SEC ID N°: 267

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
I N H R L Y .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
AAGTATTAAT CATAGGTTAT

· W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S R L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 ATTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT CGGTCCAGGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y K V R P
N T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAGGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATAAGGTTA
GGCCTAATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 382

DOM-107 - SEC ID N°: 268

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
I G H R L R .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
-GGCTATTTGGG CATCGGTTAC

· W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATTATCAT CGGTCCAAGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAAGTGGATC

· G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y S S P
H T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACTTATTCGT
CTCCTCATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 383

5

DOM-108 - SEC ID N°: 269

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G H R L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGG CATCGGTTAC
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT CCGTCCAAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R A V R P
 F T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTACAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG AGGGCGGTGA
 GGCCTTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAAG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 384

DOM-109 - SEC ID N°: 270

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G H R L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGG CATCGGTTAC
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H R S K L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCAT CCGTCCAAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y Y R P
 L T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACTTATTATC
 GTCTCTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 385

DOM-110 - SEC ID N°: 271

D I Q M T Q S P A S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I D P M L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCAGCCTCC CTGCTGTCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTGAT CCTATGTTAA
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A G S I L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCG GGTTCATTT TGCAAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T S I R P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ACTAGTATTA
 GGCCTTATAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAATCAA ACGG - SEC ID N°: 386

DOM8-111 - SEC ID N°: 272

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F E R Y P M .
 1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGAG CGTTATCCTA
 T W V R Q A P G K G L E W V S T I H G S G S A T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTCATGGTT CTGGTAGTGC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K G P
 201 GTTCACCATC TCOCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGGGCCG
 Y T S R H N S L G H F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 TATACTAGTC GGCATAATAG TCTTGGGCAT TTGACTACT GGGGTCAGGG AACCTGGTC ACCGTCTCGA GC - SEC
 ID N°: 387

DOM-112 - SEC ID N°: 273

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F M D Y P M .
 1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTATG GATTATCCTA
 G W V R Q A P G K G L E W V S S I G P V G M S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGGGCCCTG TTGGTATGAG TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K Y G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAATATGGG
 G T S G R H N T K F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GGGACTAGTG GTAGGCATAA TACTAAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 388

DOM-113 - SEC ID N°: 274

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F T E Y P M .
 1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTACT GATTATCCTA
 S W V R Q A P G K G L E W V S V I S P L G F T T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGTT ATTTCTCCTC TTGGTTTAC GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K W T
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAATGGACT
 G G S G I L N S S F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GGTGGGAGTG GTATTTTGAA TTCTTCTTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 389

DOM-114 - SEC ID N°: 275

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F R
 V S N Y D L .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 TAGGGTTAGC AATTACGATT
 T W V R Q A P G K G L E W V S T I S A T N G S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGACCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTATCAACC ATTAGTGCCA CAAACGGTAG CACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A A V T
 201 GTTCACCATC TCCCGTGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTATTGCGC GGCAGTGACG
 W W L L R H N D N L G F W G Q G T L V T V S S
 301 TGGTGGTTGT TGGTCATAA CGACAATTG GGGTTTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 390

DOM-115 - SEC ID N°: 276

5 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F S
 I S Y K N M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 TAGCATTAGC TATAAGAATA
 A W V R Q A P G K G L E W V S A I K A A N G S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGCCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTATCAGCC ATTAGGCGG CAAACGGTAG CACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A T G S
 201 GTTCACCATC TCCCGTGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTATTGCGC GACAGGGAGT
 Q K K R T Y T F D F W G Q G T L V T V S S
 301 CAGAAGAAGC GGACCTACAC GTTCGACTTT TGGGGTCAGG GAACCTGGT CACCGTCTCG AGC - SEC ID N°:
 391

DOM-120 - SEC ID N°: 277

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F R S Y T M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTAGG TCTTATACGA

G W V R Q A P G K G L E W V S S I N P M G Y Q T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTAATCCTA TGGGTTATCA GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K H G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACATGGG

V G K G T K P H N F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTGGGGAAGG GTACTAAGCC GCATAATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 392

DOM-121 - SEC ID N°: 278

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E L Y R M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG CTGTATAGGA

S W V R Q A P G K G L E W V S E I S G S G F P T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCTTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGAG ATTAGTGGTA GTGGTTTTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K S L

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGTCTG

H D K T Q H H Q E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CATGATAAGA CTCAGCATCA TCAGGAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 393

DOM-123 - SEC ID N°: 279

· E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F I E Y P M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTATT GAGTATCCTA

· R W V R Q A P G K G L E W V S L I S P S G V F T Y Y A D
S V K G R ·

101 TGCGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCACTT ATTTCTCCGT CTGGTGTGTT TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGGAT

E S S T F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGTCTAGTA CTTTGGACTA CTGGGGTCAG GGAACCCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 394

DOM-124 - SEC ID N°: 280

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F K R Y D M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTAAG CGGTATGATA

· D W V R Q A P G K G L E W V S T I G S S G Y P T Y Y A D
S V K G R ·

101 TGGATTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTGGGAGTT CGGGTTATCC GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A E R M

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GGAAGGATG

P G Y F P G F A R Q F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CCTGGTTATT TTCTGGGTT TGCTCGGCAG TTTGACTACT GGGGTCAGGG AACCTGGTC ACCGTCTCGA GC - SEC
ID N°: 395

DOM-125 - SEC ID N°: 281

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F W R Y A M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTGG CGGTATGCTA

G W V R Q A P G K G L E W V S T I N D E G R E T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTAATGATG AGGGTCGGGA GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K K R

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAAGCGG

V S S S V N A P Y E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTGTCTAGTT CTGTGAATGC TCCGTATGAG TTTGACTACT GGGGTCAGGG AACCTGTGTC ACCGTCTCGA GC - SEC
ID N°: 396

DOM-126 - SEC ID N°: 282

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A N Y S M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTGG AATTATAGTA

S W V R Q A P G K G L E W V S S I D R L G T H T Y Y A D
S V K G R .

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCC CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGATCGTC TTGSTACGCA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K V L

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA TACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGTGCTG

A D L I A G H A E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GCTGATCTTA TTGCTGGGCA TCGGAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 397

DOM-127 - SEC ID N°: 283

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F P S Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTCCG TCGTATGATA

A W V R Q A P G K G L E W V S G I S R S G S M T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGG ATTCGAGGT CTGGTTCTAT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G V

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT TTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGTGTT

D A H V Y Y M E P F F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GATGCCCATG TTTATTATAT GGAGCCTTTT TTGACTACT GGGGTCAGGG AACCTGGTC ACCGTTCTGA GC - SEC
ID N°: 398

DOM-128 - SEC ID N°: 284

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E R Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG AGGTATCAGA

A W V R Q A P G K G L E W V S T I S S D G G G T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTAGTTCTG ATGGTGGGGG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGGT

T V F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACTGTTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 399

DOM-129 - SEC ID N°: 285

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F P K Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACATTTCCG AAGTATGAGA

A W V R Q A P G K G L E W V S S I D G D G K S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGATGGTG ATGGTAAGTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGAT

Q F F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CAGTTTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 400

DOM-130 - SEC ID N°: 286

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C T A S G F T
F A G Y Q M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTACAG CCTCCGGATT
CACCTTTGCG GGTTATCAGA

S W V R Q A P G K G L E W V S S I T N E G V S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGTCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTACTAATG AGGGTGTTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGGG

K Y F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AAGTATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 401

DOM-131 - SEC ID N°: 287

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F G E Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGGG GAGTATGAGA

V W V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G L S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCATCT ATTACGTCGG ATGGTCTGAG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCTGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGGT

I R F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ATTGCTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 402

DOM-132 - SEC ID N°: 288

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A D Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGCT GATTATGATA

A W V R Q A P G K G L E W V S G I V D D G L M T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGT ATTGTTGATG ATGGTCTTAT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGAT

V A F D Y W G Q G T L V T V S N

301 GTTGCTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGGACC CTGGTCACCG TCTCGAAC - SEC ID N°: 403

DOM-133 - SEC ID N°: 289

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F I G Y A M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTATT GGTTATGCTA
 A W V R Q A P G K G L E W V S S I G P L G A T T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGGTCCTT TGGGTGCGAC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K L P
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAATTGCT
 A G T S S H S V D F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GCTGGTACGA GTAGTCATAG TGTGGATTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGCTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 404

DOM-134 - SEC ID N°: 290

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F A D Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGCG GATTATGAGA
 T W V R Q A P G K G L E W V S S I T S D G V S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGAATTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACTAGTG ATGGTGTTC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K P S
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACCGTCG
 V Q F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GTTCAGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 405

DOM-135 - SEC ID N°: 291

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F R R Y V M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTCGT AGGTATGTTA

G W V R Q A P G K G L E W V S W I E A D G R T T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTGAGGCTG ATGGTCGTAC GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G L

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGCTT

T D Q H V I E F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACGGATCAGC ATGTTATGA GTTGGACTAC TGGGGTCAGG GAACCTGGT CACCGTCTCG AGC - SEC ID N°:
406

DOM-136 - SEC ID N°: 292

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F D G Y R M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAT GGTATCGTA

G W V R Q A P G K G L E W V S S I A P D G N Y T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGCTCCGG ATGGTAATTA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K F W

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATTTGG

G M Q F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GGGATGCACT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG c - SEC ID N°: 407

DOM-137 - SEC ID N°: 293

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F . A S Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGCT TCGTATCCGA

G W V R Q A P G K G L E W V S S I G P I G F T T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGGTCCTA TTGGTTTAC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A E M K

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GGAATGAAG

S P Y K P Q F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TCGCCTTATA AGCCGCAAGT TGACTACTGG GGTCAAGGAA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC - SEC ID N°:
408

DOM-138 - SEC ID N°: 294

5 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F L A Y W M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTGG GCTTATTTGA

V W V R Q A P G K G L E W V S S I S P S G T H T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGTTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTTCTCCGT CGGGTACGCA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R V E D T A V Y Y
C A K Y T

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGTCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATATACT

E P G L G S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGCCGGGGT TGGGTTCCTT TGACTACTGG GGTCAAGGAA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC - SEC ID N°:
409

DOM-139 - SEC ID N°: 295

F S N Y E M . E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTCG AATTATGAGA

S V K G R . G W V R Q A P G K G L E W V S V I S E V G S L T Y Y A D

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGTG ATTTCTGAGG TGGGTCTCTCT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

C A K P H . F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCTCAT

D S S I G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GATAGTTCGA TTGGGTTTGA CTA CTG GGGT CAGGGAACCC TGGTCACCGT CTCGAGC - SEC ID N°:
410

DOM-141 - SEC ID N°: 296

5 I G D T L T . D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GTGGATTGGG GATACGTTAA

S G S G S . W Y Q Q K L G K A P K L L I Y G G S E L Q S G V P P R F

101 CGTGGTACCA GCAGAACTA GGGAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATGGT GGTTCGAGT TGCAAAGTGG GGTCCACCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

C T F G Q . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q C I S S P

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TGTATTAGTA
GTCCTTGATC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 411

DOM-142 - SEQ. ID NO.: 297

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q F
 I G D S L S .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GTTTATTGGT GATTCTTTAT
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y F S S I L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 CTTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTTT TCTTCCATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H T S P
 T T F G R
 201 TGGGACAGAT TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATACTT
 CGCCTACTAC GTTCGGCCGA
 G T K V K I K R
 301 GGGACCAAGG TGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 412

DOM-143 - SEC ID N°: 298

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q T
 I E T N L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCCGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GACTATTGAG ACTAATTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S Q L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT TCTTCCAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D L A T Y Y C Q Q Y H G Y P
 T T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTTACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTAG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATGGGT
 ATCCTACGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 413

DOM-144 - SEC ID N°: 299

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q M
 I D Q D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GATGATTGAT CAGGATTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y N A S W L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAAT GCGTCCTGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGCG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H G Y P
 I T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTCTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATGGTT
 ATCCTATTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 414

DOM-145 - SEC ID N°: 300

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q T
 I Y T S L S .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GACGATTAT ACTTCGTTAA
 W Y Q Q K P G K A P K L L I H Y G S V L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCCATTAT GGTTCGGTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D S A T Y Y C Q Q V H Q A P
 T T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTCTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTCATCAGG
 CTCCTACGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 415

DOM-146 - SEC ID N°: 301

DIRM T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W
I G D S L A .

1 GACATCCGGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GTGGATTGGG GATTCTTTAG

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y G I S E L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 CGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCTCCT GATCTATGGT ATTTCCGAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D S A T Y Y C Q L S S S M P
H T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTCTG CTACGTACTA CTGTCAACTG TCTAGTAGTA
TGCCTCATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 416

DOM-147 - SEC ID N°: 302

5

DIQM T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q E
I E T N L E .

1 GACATCCGGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGAGATTGAG ACGAATTAG

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S H L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT TCGTCCCAT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H Q N P
P T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTCTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATCAGA
ATCCTCCGAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGAACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 417

DOM-149 - SEC ID N°: 303

)
 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W
 I G R Q L V .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GTGGATTGGG AGGCAGTTAG
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y G A T E L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 TTGGETACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGGG GCGACCGAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTATAGT GCASTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Q S K G P
 L T F G H
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CAGTCGAAGG
 GTCCTCTTAC GTTCGGCCAT
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 418

DOM-150 - SEC ID N°: 304

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q G
 I G T D L N .
 . 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGGGATTGGT ACTGATTTAA
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y M G S Y L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATATG GGTTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q I Y S F P
 I T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG ATTATATCTT
 TTCCTATTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 419

DOM-154 - SEC ID N°: 305

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I E E M L H .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTGAG GAGATGTTAC

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y F G S L L Q S G V P S R F
S G S R S .

101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTTT GGTCCCTGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCACTAGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q H H T R P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CATCATCTC
GTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAATCAA ACGG - SEC ID N°: 420

DOM-155 - SEC ID N°: 306

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I G M D L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTGGG ATGGATTAG

W Y Q Q I P G K V P K L L I Y D A S Y L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGATACCA GGGAAAGTCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GCGTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H K L P
A T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATAGC
TTCCTGCGAC GTTTGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAATCAA ACGG - SEC ID N°: 421

DOM-156 - SEC ID N°: 307

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I. M D N L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTATG GATAATTAG

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S W L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCG GCGTCCTGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H K L P
V T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATAAGT
TGCCTGTGAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 422

DOM-157 - SEC ID N°: 308

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q N
I G E D L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GAGCAAGTCA
GAATATTGGG GAGGATTAG

W Y Q Q K P G N A P K L L I Y S A S H L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAGT GCGTCCCATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y S S Y P
V T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATTCTAGTT
ATCCTGTIAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 423

DOM-158 - SEC ID N°: 309

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q P
I D E D L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CCGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GCCGATTGAT GAGGATTAG

. W Y Q Q K P G N A P K L L I Y S A S Y L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAGT GCGTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

. G T D F T L T I S R L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H L L P
A T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG ACTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATCTTC
TGCCTGCTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 424

DOM-159 - SEC ID N°: 310

5

D I Q M I Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
I N E D L E .

1 GACATCCAGA TGATCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GGATATTAAT GAGGATTAG

. W Y Q Q K P G K A P K L L I Y W A S M L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAAT GCTTCCATGT TGCAAAGCGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

. G T D F T L T I S S L Q P K D F A T Y Y C Q Q Y H T N P
T T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT AAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATACTA
ATCCTACTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 425

DOM-160 - SEC ID N°: 311

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I E A D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTGAG GCGGATTAG
 . W Y Q Q K P G K A P K L L I Y H S S E L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAGCTCCT GATCTATCAT TCTTCCGAGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GAAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H M S P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATATGT
 CGCCTGTGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 426

DOM-161 - SEC ID N°: 312

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I D S D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTGAT AGTGATTAG
 . W Y Q Q K P G K A P M L L I Y S S S D L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTATGCTCCT GATCTATTCT TCGTCCGATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 . G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H S L P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATAGTC
 TGCCTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 427

DOM-162 - SEC ID N°: 313

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I S D D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTTCG GATGATTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y N S S F L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTARGCTCCT GATCTATAAT TCGTCCTTTT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G A D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H S L P
 V T F G Q
 201 TGGGGCAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATAGTT
 TGCCTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 428

DOM-163 - SEC ID N°: 314

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I E G N L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTGAG GGTAAATTTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S Q L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTARGCTCCT GATCTATGAT TCGTCCAGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGGTC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H H L P
 T T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATCATC
 TTCCTACGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 429

DOM-164 - SEC ID N°: 315

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
 I D T D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GAGTATTGAT ACGGATTTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D G S W L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGSTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GGGTCCTGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y R W I P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCGGTGGA
 TTCCTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 430

DOM-165 - SEC ID N°: 316

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
 I S T D L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GAGTATTAGT ACTGATTTAG
 W Y Q Q K L G K A P K L L I Y D A S L L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACTA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GCTTCCCTTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y S S L P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATTCGAGTC
 TGCTGTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 431

DOM-166 - SEC ID N°: 317

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q P
 I T T S L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GCCTATTACG ACGTCTTTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S M L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GCGTCCATGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y W V T P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATTGGGTTA
 CGCCTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGGAATCAA ACGG - SEC ID N°: 432

DOM-167 - SEC ID N°: 318

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q N
 I H T N L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GAATATTTCAT ACGAATTTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D G S M L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GGTTCATGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y S A N P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATTGGGTTA
 ATCCTGTTAC GTTCGGCCAA
 G T K V G I K R
 301 GGGACCAAGG TGGGAATCAA ACGG - SEC ID N°: 433

DOM-168 - SEC ID N°: 319

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W
I H T D L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GTGGATTCAAT ACGGATTTAG

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D G S M L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GGTTCATGT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y S V S P
V T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATAGTGTGT
CGCCTGTTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 434

DOM-169 - SEC ID N°: 320

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
I D N N L E .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GAGTATTGAT AATAATTAG

W Y Q Q K P G E A P K L L I Y D G S L L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGGAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT GGTTCCTTT TGCAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H L H P
V T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTTA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATCATCTTC
ATCCTGTTAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 435

DOM-170 - SEC ID N°: 321

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D
 I D T N L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGATATTGAT ACGAATTAG
 W Y Q Q K P G E A P K L L I Y D R S T L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTATCA GCAGAAACCA GGGGAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAT CGTTCCACGT TGCAAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y D S Y P
 V T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATGATTCTT
 ATCCTGTGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 436

DOM-171 - SEC ID N°: 322

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S
 I E S N L E .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GTCTATTGAG TCTAATTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y N A S E L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 AGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGGAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAAT GCGTCCGAGT TGCAAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L R P E D F A T Y Y C Q Q Y D Q W P
 T T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCGACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG TATGATCAGT
 GGCCTACGAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R
 301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 437

DOM-172 - SEC ID N°: 323

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q A
 I G N T L R .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACT ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GGCTATTGGT AATACTTTAC
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y L S S R L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATCTT AGTTCCAGGT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q L K K P P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTTACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CTGAAGAAGC
 TCCTTTATAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 438

DOM-173 - SEC ID N°: 324

5

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K
 I K N R L A .
 1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCACT ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
 GAAGATTAAAG AATCGGTTAG
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y E V S H L Q S G V P S R F
 S G S G S .
 101 CGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGAG GTTTCCTATT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA
 CGTTTCAGTG GCAGTGGATC
 G T D F T L T I G S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R R Q S P
 Y T F G Q
 201 TGGGACAGAT TTTACTCTCA CCATCGGCAG TCTGCACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG AGGAGGCAGT
 CGCCTTATAC GTTCGGCCAA
 G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEQ ID NO.: 439

DOM-174 - SEC ID N°: 325

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S E D
I G E E L F .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTGA
GGATATTGGG GAGGAGTTAT

. W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S T L Q S E V P S R F
S G S G S .

101 TTGGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT GCGTCCACGT TGCAAAAGTGA GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

. G T D F T L T I S S L Q H E D F A T Y Y C Q Q V Y E W P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACAT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG GTTTATGAGT
GGCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 440

DOM-175 - SEC ID N°: 326

5 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q P
I S G G L R .

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CCGTGTCCACC ATCACTTGCC GGGCAAGTCA
GCCTATTCTT GGGGGTTTAA

. W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S T S M L Q S G V P S R F
S G S G S .

101 GGTGGTACCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT ACTTCCATGT TGCAAAAGTGG GGTCCCATCA
CGTTTCAGTG GCAGTGGATC

. G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q L Y S A P
Y T F G Q

201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG CTACGTACTA CTGTCAACAG CTTTATTCTG
CTCCTTATAC GTTCGGCCAA

G T K V E I K R

301 GGGACCAAGG TGGAAATCAA ACGG - SEC ID N°: 441

DOM-176 - SEC ID N°: 327

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F D A Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGAT GCGTATGAGA
 G W V R Q A P G K G L E W V S I I D W D G N S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAATT ATTGATTGGG ATGGTAATTC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K P G
 201 GTTCACCATC TCCCAGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACCTGGG
 D N V G I F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GATAATGTTG GTATTTTGA CTACTGGGGT CAGGGAACCC TGGTCACCGT CTCGAGC - SEC ID N°:
 442

DOM-177 - SEC ID N°: 328

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F S N Y Y M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTAGT AATTATTATA
 V W V R Q A P G K G L E W V S A I D E W G F A T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGCG ATTGATGAGT GGGGTTTTGC GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K H W
 201 GTTCACCATC TCCCAGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACATTGG
 E F T S D T S R F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GAGTTTACGT CTGATACGTC GCGTTTGTAC TACTGGGGTC AGGGAACCCCT GGTACCCGTC TCGAGC - SEC ID
 N°: 443

DOM-178 - SEC ID N°: 329

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E D F D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG GATTTTGATA

A W V R Q A P G K G L E W V S S I N D Q G S L T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTAATGATC AGGGTTCTCT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCGGAT

Q F F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CAGTTTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 444

DOM-179 - SEC ID N°: 330

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F S A Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTAGT GCTTATGATA

M W V R Q A P G K G L E W V S R I S P Q G Q R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGATGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCACGG ATTAGTCCTC AGGGTCAGCG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K I R

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAATTCGT

G Q S R I P M R F D Y W G Q G T L V

301 GGGCAGTCGC GGATTCCTAT GAGGTTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCCT GGTC - SEC ID N°: 445

5

DOM-180 - SEC ID N°: 331

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F T D Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTACG GATTATGAGA

G W V R Q A P G K G L E W V S T I T S L G E S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCARG ATTACTAGTT TGGGTGAGAG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCTGGT

R I F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGTATTTTTC ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 446

DOM-181 - SEC ID N°: 332

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A F Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTCCT TTTTATCCTA

M W V R Q A P G K G L E W V S W I D A T G T R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGATGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATGG ATTGATGCTA CGGGTACGAG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A E G N

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GGAAGGTAAT

Y G S S Y T M G V F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TATGGGAGTT CGTATACTAT GGGGGTTTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGCTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 447

5

DOM-182 - SEC ID N°: 333

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F D E Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAT GAGTATCCGA

Y W V R Q A P G K G L E W V S S I G P S G P N T Y Y A D
S V K G R .

101 TGTATTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGGTCCTT CTGGTCCGAA TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K S P

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATCTCCG

Y F D V I P S Y F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TATTTTGATG TTATTCCTAG TTATTTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCCCT GGTCAACGTC TCGAGC - SEC ID
N°: 448

DOM-183 - SEC ID N°: 334

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A D Y G M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGCTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGCG GATTACGGTA

G W V R Q A P G K G L E W V S S I Q S S G L R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTCACTCGT CGGGTTTGCG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K R A

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACGGGCT

N S R R G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AATTCTCGTA GGGGTTTGA CTA CTG GGGT CAGGGAACCC TGGTCACCGT CTCGAGC - SEC ID N°:
449

DOM-184 - SEC ID N°: 335

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F S D Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTCT GATTATGAGA

M W V R Q A P G K G L E W V S S I T S H G G S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGATGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACTAGTC ATGGTGGGTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P D

201 GTTCACCATC TCCCAGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCTGAT

K D F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AAGGATTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 450

DOM-185 - SEC ID N°: 336

5 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A H Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTCT GATTATGAGA

S W V R Q A P G K G L E W V S S I G R L G N R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGTCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGGTAGGC TGGGTAATCG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K R A

201 GTTCACCATC TCCCAGGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACGTGCT

T P V P I K G L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACCGCTGTGC CGATTAAGGG TTTGTTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCCT GGTCAACGTC TCGAGC - SEC ID
N°: 451

DOM-186 - SEC ID N°: 337

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G L T
F G R Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGACT
CACCTTTGGG AGGTATGAGA

A W V R Q A P G K G L E W V S S I D S D G W V T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGATTCGG ATGGTTGGGT GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A Q P D

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GCAACCGGAT

S L F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TCGTTGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 452

DOM-187 - SEC ID N°: 338

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F S S Y S M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTCT AGTTATTCTA

V W V R Q A P G K G L E W V S G I N R G G T R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGTGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGT ATTAATCGGG GTGGTACTCG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G W

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGTTGG

R R G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGGAGGGGGT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG c - SEC ID N°: 453

5

DOM-188 - SEC ID N°: 339

· E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F T R Y R M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTACG CGTTATAGGA

· S W V R Q A P G K G L E W V S G I S R D G Y R T Y Y A D
S V K G R ·

101 TGTCTGGGT CCGCCAAGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAGGG ATTTCGAGGG ATGGTTATCG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G M

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGTATG

T A S F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACTGCGTCGT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG C - SEC ID N°: 454

DOM-189 - SEC ID N°: 340

5 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F Q M Y P M ·

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTACG ATGTATCCGA

· G W V R Q A P G K G L E W V S M I E P A G D L T Y Y A D
S V K G R ·

101 TGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAATG ATTGAGCCGG CTGGTGATCT TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

· F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K Y Q

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATATCAG

E Q P W F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GAGCAGCCTT GGTTCGACTA CTGGGGTCAG GGAACCCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 455

DOM-190 - SEC ID N°: 341

F S E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 M Y D M .
 1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTAGT ATGTATGATA
 . H W V R Q A P G K G L E W V S T I L S D G T D T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGCATTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTTTGTCTG ATGGTACGGA TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 . F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K Y G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAATATGGG
 A M F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GCTATGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 456

DOM-191 - SEC ID N°: 342

F K E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 L Y P M .
 1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTAAG TTGTATCCGA
 . T W V R Q A P G K G L E W V S S I D A G G H E T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGACGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGATGCGG GGGGTCATGA GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 . F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K D W
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGATTGG
 W D Y L F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 TGGGATTATC TGTTTGACTA CTGGGGTCAG GGAACCCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 457

5

DOM-192 - SEC ID N°: 343

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F S R Y P M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTTCG CGGTATCCGA

S W V R Q A P G K G L E W V S S I N R S G M R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGAGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTAATCGTT CGGGTATGCG GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A E G H

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GGAAGGGCAT

Q A P F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CAGGCGCCGT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG c - SEC ID N°: 458

DOM-193 - SEC ID N°: 344

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F T G Y A M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTACG GGGTATGCTA

S W V R Q A P G K G L E W V S T I N A N G I R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCTTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTAATGCGA ATGGTATTCG GACATACTAC
GCCGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N G L R A E D T A V Y Y
C A K G G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGGGG

V W R W G T G H K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 GTTTGGAGGT GGGGGACTGG GCATAAGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 459

DOM-194 - SEC ID N°: 345

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F K Q Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTAAG CAGTATGATA

R W V R Q A P G K G L E W V S T I S Q N G T K T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCGETGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACG ATTCGCAGA ATGGTACTAA GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K S R

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAATCGAGG

T G R Y F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ACTGGTAGGT ATTTTACTA CTGGGGTCAG GGAACCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 460

DOM-195 - SEC ID N°: 346

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F G T Y D M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGGG ACTTATGATA

G W V R Q A P G K G L E W V S R I N W Q G D R T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGG ATTAATTGGC AGGGTGATCG TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K A G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGCGGGG

F G H Y V D G L G F D Y W G Q G T L V T V S S

301 TTTGGTCATT ATGTTGATGG TCTTGGGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
N°: 461

DOM-196 - SEC ID N°: 347

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F S G Y E M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTAGT GGGTATGAGA

A W V R Q A P G K G L E W V S S I T D M G D S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTACTGATA TGGGTGATTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K P G

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAACCTGGG

T A F D Y W G P G T L V T V S S

301 ACTGCGTTTG ACTACTGGGG TCCGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 462

DOM-197 - SEC ID N°: 348

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F A K Y K M .

1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGCG AAGTATAAGA

W W V R Q A P G K G L E W V S S I T P K G H S T Y Y A D
S V K G R .

101 TGTGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTACTCCGA AGGGTCATTC TACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

F T I S R D N S K N T L Y L O M N S L R A E D T A V Y Y
C A K R P

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGCCG

M T P F D Y W G Q G T L V T V S S

301 ATGACTCCGT TTGACTACTG GGGTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG c - SEC ID N°: 463

5

DOM-198 - SEC ID N°: 349

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E R Y N M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG CGGTATAATA

. S W V R Q A P G K G L E W V S S I R P R G G K T Y Y A D
S V K G R .

101 TGCTTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTCGGCCGC GGGGTGGGAA GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K W R

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT.
ATTACTGTGC GAAATGGCGG

R E G Y T G S K F D Y W G Q G T L V T V S S

301 CGGGAGGGGT ATACTGGTTC TAAATTTGAC TACTGGGGTC AGGGAACCCT GGTACCGTC TCGAGC - SEC ID
N°: 464

DOM-199 - SEC ID N°: 350

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
F E R Y G M .

1 GAGGTGCAGC TGTTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
CACCTTTGAG AGGTATGGTA

. T W V R Q A P G K G L E W V S S I W P R G Q K T Y Y A D
S V K G R .

101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAAGT ATTTGGCCGA GGGGTCAGAA GACATACTAC
GCAGACTCCG TGAAGGGCCG

. F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
C A K G N

201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
ATTACTGTGC GAAAGGGAAT

S R Y V F D Y W G Q G T L V T V S S

301 AGTCGGTATG TTTTGGACTA CTGGGGTCAG GGAACCCCTG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 465

5

DOM-200 - SEC ID N°: 351

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F T N Y S M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTACT AATTATAGTA
 G W V R Q A P G K G L E W V S T I R P N G T K T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAACT ATTGCTCCTA ATGGTACTAA GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K R S
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACGGTCG
 S A H L Q R F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 TCTGCGCATC TTCAGAGGTT TGACTIONTGG GGTGAGGAA CCCTGGTCAC CGTCTCGAGC - SEC ID N°:
 466

DOM-201 - SEC ID N°: 352

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F G N Y S M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGGT AATTATCGA
 G W V R Q A P G K G L E W V S S I G R H G G R T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCG ATTGCTCCTC ATGGTGGGCG TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K K G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAAAGGGG
 S T Y P R F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 AGTACTTATC CTAGGTTTGA CTACTGGGGT CAGGGAACCC TGGTACCCGT CTCGAGC - SEC ID N°:
 467

DOM-202 - SEC ID N°: 353

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C T A S G F T
 F S H Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGAGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTACAG CCTCCGGATT
 CACCTTTTCG CATATGAGA
 G W V R Q A P G K G L E W V S S I E P F G G G T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGAGCCTT TTGGTGGTGG GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K V Y
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGTGTAT
 P Q G S F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 CCTCAGGGTT CTTTGTACTA CTGGGGTCAG GGAACCTGG TCACCGTCTC GAGC - SEC ID N°: 468

DOM-203 - SEC ID N°: 354

5

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F S N Y T M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGAGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTACAG CCTCCGGATT
 CACCTTTAGT AATTATACTA
 G W V R Q A P G K G L E W V S S I R P D G K I T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGGTGGGT CCGTCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCATCT ATTGGGCTG ATGGAAGAT TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A E V Y
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GGAAGTTTAT
 S S C A M C T P L L F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 TCTTCGTGTG CGATGTGTAC TCCGCTTTTG TTGACTACT GGGGTGAGG AACCCTGGTC ACCGTCTCGA GC - SEC
 ID N°: 469

DOM-204 - SEC ID N°: 355

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F K R Y S M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGGGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTAAG CGGTATTGGA
 A W V R Q A P G K G L E W V S D I G P R G F S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGAT ATTGGGCCGA GGGGTTTTTC GACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K V G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGTGGGT
 R G Q R D T S Q P F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 CGTGGTCAGC GTGATACTAG TCAGCCGTTT GACTACTGGG GTCAGGGAAC CCTGGTCACC GTCTCGAGC - SEC ID
 N°: 470

DOM-205 - SEC ID N°: 356

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F A S Y Q M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGGCTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGCT TCTTATCGA
 A W V R Q A P G K G L E W V S G I T S G G L S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGGCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGG ATTACTTCGG GTGGTCTTAG TACGTACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K P G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACCGGGG
 R G F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 AGGGGTTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 471

DOM-206 - SEC ID N°: 357

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F A S Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGTGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGCT TCTTATGAGA
 T W V R Q A P G K G L E W V S G I S S D G L S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGACTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGGG ATTTCTTCTG ATGGTCTGTC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K P G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACCGGGG
 V L F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GTGTTGTTTG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC - SEC ID N°: 472

DOM-207 - SEC ID N°: 358

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F D K Y L M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCTGGATT
 CACCTTTGAT AAGTATTGA
 S W V R Q A P G K G L E W V S G I E P L G D V T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGTCGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTGGAGTG GGTCTCAGGT ATTGAGCCTC TGGGTGATGT TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K E A
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGAGGCT
 S G D F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 TCGGGGGATT TTGACTACTG GGSTCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCGAG c - SEC ID N°: 473

5

DOM-208 - SEC ID N°: 359

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F T E Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGGTT
 CACCTTTACT GAGTATGAGA
 S W V R Q A P G K G L E W V S S I D N V G S S T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGTCTTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAAGT ATTGATAATG TGGGTAGTAG TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K P G
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAT ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAACCTGGG
 K L F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 AAGCTTTTGG ACTACTGGGG TCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCGAGC — SEC ID N°: 474

DOM-209 - SEC ID N°: 360

E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T
 F A D Y E M .
 1 GAGGTGCAGC TGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGGGGGTC CCTGCGTCTC TCCTGTGCAG CCTCCGGATT
 CACCTTTGCT GATTATGAGA
 W W V R Q A P G K G L E W V S A I S R Q G F A T Y Y A D
 S V K G R .
 101 TGTGGTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GTCTAGAGTG GGTCTCAGCG ATTTCTAGGC AGGGTTTTGC TACATACTAC
 GCAGACTCCG TGAAGGGCCG
 F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y
 C A K D L
 201 GTTCACCATC TCCCGCGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAATGA ACAGCCTGCG TGCCGAGGAC ACCGCGGTAT
 ATTACTGTGC GAAAGATCTG
 E R D D F D Y W G Q G T L V T V S S
 301 GAGCGGGATG ATTTGACTA CTGGGGTCAG GGAACCTGG TCACCGTCTC GAGC — SEC ID N°: 475

Entre los clones DOM descritos, se han realizado diversas observaciones con respecto a homología entre clones, y las propiedades de los aminoácidos predichas en posiciones particulares en los dAb anti-CD40L. Estas se muestran en las Tablas 9 y 10 indicadas a continuación:

Tabla 9. Predicciones para clones anti-VH CD40L: (usando el código de aminoácidos de una letra convencional)

| Número de aminoácidos predicho en relación con la secuencia placebo | Numeración de Kabat predicha | Aminoácido placebo predicho en esta posición | Propiedades de aminoácidos frecuentemente hallados en la posición designada en dAb anti-CD40L | Aminoácido frecuentemente hallado en la posición designada en dAb anti-CD40L |
|---|------------------------------|--|---|--|
| 30 | 30 | S | ácido; pequeña | D, E, A, G |
| 33 | 33 | A | mezcla | Q, E, P, G |
| 35 | 35 | S | Mezcla | A, M, G, T |
| 50 | 50 | A | Nucleófilo; o G, W | S, T, G, W |

(continuación)

| Número de aminoácidos predicho en relación con la secuencia placebo | Numeración de Kabat predicha | Aminoácido placebo predicho en esta posición | Propiedades de aminoácidos frecuentemente hallados en la posición designada en dAb anti-CD40L | Aminoácido frecuentemente hallado en la posición designada en dAb anti-CD40L |
|---|------------------------------|--|---|--|
| 52 | 52 | S | Hidrófilo, o G, D, N | T, S, G, D, N |
| 53 | 53 | T | Mezcla | P, R, S, D |
| 54 | 54 | S | Ácido; o L, I, Q | D, E, L, I, Q |
| 99 * | 95 | S | hidrófobo; o P, G | P, G, V, L |
| 100 | 96 | Y | Mezcla | G, D, R, L |

* Si el aminoácido en la posición 99 (placebo) es P, entonces G o D se encuentra frecuentemente en la posición 100.

Tabla 10. Predicciones para clones anti-VK CD40L:

| Número de aminoácido predicho en relación con la secuencia placebo | Numeración de Kabat predicha | Aminoácido placebo predicho en esta posición | Propiedades de aminoácidos frecuentemente hallados en la posición designada en dAb anti-CD40L | Aminoácido frecuentemente hallado en la posición designada en dAb anti-CD40L |
|--|------------------------------|--|---|--|
| 28 * | 28 | S | Mezcla | A, D, W, P |
| 30 | 30 | S | ácido; o G | G, D, E |
| 32 | 32 | Y | Mezcla | R, S, D, N |
| 34 ** | 34 | N | ácido o básico | R, E |
| 50 | 50 | A | Mezcla | H, D, G, S |
| 51 | 51 | A | Mezcla | S, G, R |
| 53 | 53 | S | Hidrófobo; o K, E | I, L, M, K, E, W |
| 91 | 91 | S | Mezcla | Y, R, V |
| 92 | 92 | Y | básico; o S, W | H, S, W, R |
| 96 | 96 | N | mezcla | Y, V, A, T |

* Si el aminoácido en la posición 28 (placebo) es D, entonces E se encuentra frecuentemente en la posición 34.

** Si el aminoácido en la posición 34 (placebo) es E, entonces Y se encuentra frecuentemente en la posición 91 y H o D en la posición 92.

Ejemplo 8: PEGilación de DOM8-24

- 5 La PEGilación-maleimida específico de sitio DOM8-24 requiere proporcionar una cisteína accesible al disolvente en la superficie de la proteína, en este ejemplo, en el extremo C terminal. El resto de cisteína, una vez reducido para proporcionar el tiol libre, puede usarse después para acoplar específicamente la proteína a PEG mediante una amplia serie de químicas tales como maleimida u otro tiol para proporcionar un disulfuro. Están disponibles una amplia serie de PEG modificados químicos de diferentes tamaños y formatos ramificados de Nektar (formalmente conocido como Shearwater Corp). Esto permite que el monómero de dAb-cys básico adopte un formato de diversas
- 10 maneras por ejemplo como un monómero dímero, trímero, tetrámero, etc. PEGilado. El tamaño de los PEG se proporciona en kDa pero también puede indicarse como K (es decir, "PEG 40K" = PEG de 40 kDa).

Construcción de PCR de DOM8-24cys

5 El sitio de unión para el PEG puede colocarse en otra parte en la superficie del dAb siempre que el aminoácido diano esté accesible al disolvente y la proteína PEGilada resultante aún mantenga unión a antígeno. Por lo tanto también es posible introducir por ingeniería genética la cys en cualquiera de los armazones 1-4 del dAb para PEGilación y mantener aún alguna unión a antígeno. Se usaron los siguientes oligonucleótidos para específicamente PCR de DOM8-24 con un sitio *Sall* y *BamHI* para clonación y también para introducir un resto de cisteína en C terminal.

Sall
~~~~~  
Ala Ser Thr Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu  
Val

1 GCG TCG ACG GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG  
GTA  
CGC AGC TGC CTC CAC GTC GAC AAC CTC AGA CCC CCT CCG AAC  
CAT

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
Phe  
46 CAG CCT GGG GGG TCC CTG CGT CTC TCC TGT GCA GCC TCC GGA  
TTC  
GTC GGA CCC CCC AGG GAC GCA GAG AGG ACA CGT CGG AGG CCT  
AAG

Thr Phe Ser Asn Tyr Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro  
Gly  
91 ACC TTT AGT AAT TAT CAG ATG GCG TGG GTC CGC CAG GCT CCA  
GGG  
TGG AAA TCA TTA ATA GTC TAC CGC ACC CAG GCG GTC CGA GGT  
CCC

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Thr Ser Glu Gly Gly  
Ser  
136 AAG GGT CTA GAG TGG GTC TCA AGT ATT ACT AGT GAG GGT GGT  
TCG  
TTC CCA GAT CTC ACC CAG AGT TCA TAA TGA TCA CTC CCA CCA  
AGC

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser  
Arg  
181 ACA TAC TAC GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGG TTC ACC ATC TCC  
CGC  
TGT ATG ATG CGT CTG AGG CAC TTC CCG GCC AAG TGG TAG AGG  
GCG

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu  
Arg  
226 GAC AAT TCC AAG AAC ACA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG  
CGT  
CTG TTA AGG TTC TTG TGT GAC ATA GAC GTT TAC TTG TCG GAC  
GCA

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Gly Lys  
Asn  
271 GCC GAG GAC ACC GCG GTA TAT TAC TGT GCG AAA CCG GGT AAG  
AAT  
CGG CTC CTG TGG CGC CAT ATA ATG ACA CGC TTT GGC CCA TTC  
TTA

```

      Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Cys
      ***
316  TTT GAC TAC TGG GGT CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCG TGC
      TAA
      AAA CTG ATG ACC CCA GTC CCT TGG GAC CAG TGG CAG AGC ACG
      ATT

      BamHI
      ~~~~~
 *** Gly Ser (SEQ ID NO: 85)
361 TAA GGA TCC (SEQ ID NO: 83)
 ATT CCT AGG (SEQ ID NO: 84)

```

La secuencia de ADN de los cebadores para PCR usados para amplificar el dAb modificado por ingeniería genética se muestran a continuación.

Cebador directo

5'-AGTGCCTCGACGGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCT-3' (SEC ID N°: 86)

Cebador inverso

5'-AAAGGATCCTTATTAGCACGAGACGGTGACCAGGGTTCCTG-3' (SEC ID N°: 87)

La reacción de PCR (volumen de 50  $\mu$ l) se estableció como sigue: dNTP 200  $\mu$ M, 0,4  $\mu$ M de cada cebador, 5  $\mu$ l de tampón Turbo *Pfu* 10x (Stratagene), 100 ng de plásmido molde (DOM8-24), 1  $\mu$ l de enzima Turbo *Pfu* (Stratagene) y el volumen ajustado a 50  $\mu$ l usando agua estéril. Se usaron las siguientes condiciones de PCR: etapa de desnaturalización inicial de 94 °C durante 2 minutos, después 25 ciclos de 94 °C durante 30 segundos, 64 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos. También se incluyó una etapa de extensión final de 72 °C durante 5 minutos. El producto de PCR se purificó y se digirió con *SalI* y *BamHI* y se ligó en el vector (pDOM5) que también se había cortado con las mismas enzimas de restricción. Los clones correctos se verificaron mediante secuenciación de ADN.

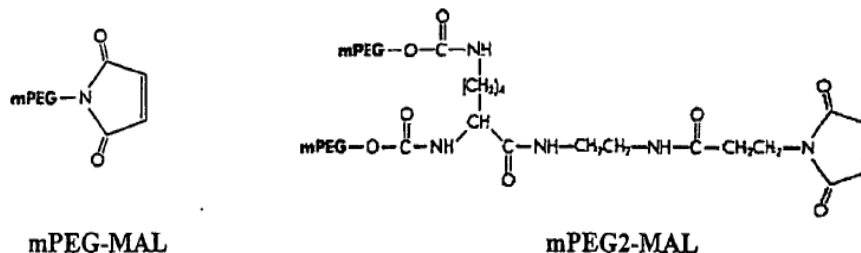
#### Expresión y purificación de DOM8-24

El vector DOM8-24 se usó para transformar células electro-competentes HB2151. Las células que portaban el plásmido de dAb se seleccionaron para usar carbenicilina 100  $\mu$ g/ml. Los cultivos se establecieron en matraces deflectores de 2 l que contenían 500 ml de caldo terrific (Sigma-Aldrich) y carbenicilina 100  $\mu$ g/ml. Los cultivos se cultivaron a 30 °C a 200 rpm hasta una DO600 de 1-1,5 y después se indujeron con IPTG 1 mM (isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido, de Melford Laboratories). Se permitió que la expresión del dAb continuara durante 12-16 horas a 30 °C. Se descubrió que la mayoría del dAb estaba presente en el medio de cultivo. Por lo tanto, las células se separaron del medio por centrifugación (8000 xg durante 30 minutos) y el sobrenadante se usó para purificar el dAb. Por cada litro de sobrenadante, se añadieron 10 ml de proteína A Streamline (Amersham Biosciences) y se permitió que el dAb se uniera de forma discontinua con agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, o durante una noche a 4 °C. Después se permitió que la resina sedimentara por gravedad durante una hora antes de retirar el sobrenadante. La agarosa se empaquetó después en una columna XK 16 (Amersham Pharmacia) y se lavó con 10 volúmenes de columna de 2xPBS. El dAb unido se eluyó con glicina 100 mM, pH 3,0 y se neutralizaron después las fracciones que contenían proteína mediante la adición de 1/5 volumen de Tris 1 M pH 8,0.

#### PEGilación de DOM8-24cys usando PEG activado por MAL

##### PEGilación de monómeros

El resto de cisteína que se ha diseñado por ingeniería genética en la superficie del dAb VH se modificó específicamente con un PEG-MAL lineal o ramificado individual para proporcionar una proteína modificada monomérica. Los formatos de mPEG-MAL pueden usarse para PEGilar un dAb VH o Vk monomérico. Los PEG pueden ser de PM de 500 a 60.000 (por ejemplo de 2.000 a 40.000) de tamaño.



Se redujeron 2,5 ml de DOM8-24cys 500  $\mu$ M con ditiotreitolo 5 mM y se dejaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después se intercambió el tampón de la muestra usando una columna PD-10 (Amersham Pharmacia). La columna se había pre-equilibrado con EDTA 5 mM, fosfato sódico 20 mM pH 6,5, glicerol 10 %, y la muestra se aplicó y se eluyó siguiendo las directrices del fabricante. La muestra eluida (3,5 ml de dAb  $\sim$  360  $\mu$ M) se colocó en hielo hasta que se necesitó. Se pesó un exceso molar cuatro veces de PEG-MAL 30K o PEG2-MAL 40K (Nektar) y se añadió directamente a la solución de dAb reducida y se mezcló suavemente hasta que se hubo disuelto el polímero. La reacción se dejó continuar a temperatura ambiente durante 3 horas.

#### Purificación de monómero de DOM8-24cys PEGilado 30K y 40K

El dAb PEGilado se purificó usando cromatografía de intercambio catiónico ya que el punto isoeléctrico (pI) de la proteína es  $\sim$  8. Se añadieron 40  $\mu$ l de ácido acético glacial 40 % por ml de la reacción DOM8-24cys PEG 30K o 40K para reducir el pH a  $\sim$  4. La muestra se aplicó después a 1 ml de columna de intercambio catiónico Resource S (Amersham Pharmacia), que se había pre-equilibrado con acetato sódico 50 mM pH 4,0. El material PEGilado se separó del dAb no modificado haciendo pasar un gradiente de cloruro sódico lineal de 0 a 500 mM sobre 20 volúmenes de columna. Se identificaron fracciones que contenían solamente dAb PEGilado usando SDS-PAGE y después se agruparon y el pH aumentó a 8 por la adición de 1/5 de volumen de Tris 1 M pH 8,0

#### Ensayo de unión funcional *in vitro*: ensayo del receptor de ligando de CD40 (CD40L RBA)

El ensayo de CD40L se usó para medir la unión de CD40L con CD40 y la capacidad de las entidades de unión (incluyendo fragmentos de anticuerpos monovalentes tales como dAb) para bloquear esta interacción, como se muestra en la Figura 7.

Se revistió una placa de ensayo Maxisorp Nunc de 96 pocillos durante una noche a 4 °C con 100  $\mu$ l por pocillo de CD40/Fc humano recombinante (R&D Systems) a 0,5  $\mu$ g/ml en tampón de carbonato. La placa se lavó 3 veces con 300  $\mu$ l de Tween 0,05 %/PBS y 3 veces con 300  $\mu$ l de PBS usando un lavador de placas Tecan. Los pocillos se bloquearon usando 200  $\mu$ l de PBS que contenía BSA 2% (p/v) y se incubaron durante un mínimo de 1 hora a temperatura ambiente. Los pocillos se lavaron como anteriormente, después se añadieron 50  $\mu$ l de proteína de dAb purificada a cada pocillo. A cada pocillo se añadieron también 50  $\mu$ l de CD40L, a 6 ng/ml en diluyente (para una concentración final de 3 ng/ml), y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó como se ha descrito previamente y se añadieron 100  $\mu$ l de anticuerpo anti-CD40L biotinilado, 0,5  $\mu$ g/ml en diluyente, y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó como se ha descrito anteriormente, después se añadieron 100  $\mu$ l de anticuerpo anti-biotina conjugado con HRP (dilución 1:5000 en diluyente) a cada pocillo y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó de nuevo como se ha descrito anteriormente usando un lavador de placas Tecan y el ensayo se desarrolló usando 100  $\mu$ l de solución de peroxidasa de MicroWell TMD de 1 componente SureBlue (la placa se dejó a temperatura ambiente durante hasta 20 minutos). La reacción se detuvo mediante la adición de 100  $\mu$ l de ácido clorhídrico 1 M. La  $DO_{450nm}$  de la placa se ensayó en un periodo de 30 minutos desde la adición de ácidos. La  $DO_{450nm}$  es proporcional a la cantidad de conjugado de estreptavidina-HRP unido, por lo tanto, cuanto mayor sea el grado de inhibición de dAb menor será la  $DO_{450nm}$  de la señal resultante. Se incluyeron los siguientes controles: CD40L 0 ng/ml (solamente diluyente), CD40L 3 ng/ml y CD40L 3 ng/ml con anticuerpo anti-CD40L 1  $\mu$ g/ml.

Los resultados del CD40L RBA se muestran en la Figura. 9. Puede verse que el DOM8-24cys PEGilado tiene una afinidad similar por CD40L como la proteína no modificada. El tamaño del polímero unido (30 o 40K) no parece afectar significativamente a la  $CI_{50}$  de  $\sim$  1 nM.

#### **Ejemplo 9: Generación y expresión de un dímero de dAb específico doble (DOM7h-26-DOM-24)**

Se construyó un dímero de dAb específico doble esencialmente como se describe en el documento WO2004/003019 y como se describe posteriormente.

Se generó un fragmento de PCR que introducía sitios de restricción 5' NotI y 3' EcoRI en la secuencia de ADN de DOM-24 usando los cebadores VH-5'-NotI (5'-GTATGTCTGGCGGCCGAGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTG-3', SEC ID N°: 90) y VH-NO -XhoI (5'-TAGAATTCTTATTAGCTGGAGACGGTGACCAGGGT-3', SEC ID N°: 91). El producto de PCR se sometió a electroforesis en un gel de agarosa a 1 % y se escindió la banda apropiada y se limpió el gel usando el kit de extracción de gel de Qiagen. El ADN purificado se digirió con NotI y EcoRI durante 1 hora a 37 °C y después el fragmento de ADN digerido se purificó usando el kit de limpieza de PCR Qiagen. El producto de PCR digerido se ligó usando ADN ligasa T4 en el vector pCH3, derivado de pPICz-alfa (Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido), que se había digerido previamente con NotI y EcoRI, permitiendo de este modo la ligación de la secuencia de ADN de DOM-24 3' en relación con la secuencia de ADN de dAb anti-albúmina de suero humano (DOM7h-26). Se usó un micro-litro de la mezcla de ligación para introducir por electroporación 50  $\mu$ l de *E. coli* TOP10F' (cubetas de 0,2 mm de diámetro; 25  $\mu$ FD; 200 $\Omega$ ; 2,500 kV) usando un BioRad GenePulser II con módulo controlador de pulsos. Las células sometidas a electroporación se resuspendieron inmediatamente en 1 ml de medio LB de baja salinidad (triptona 10g/l; extracto de levadura 5 g/l; NaCl 5 g/l, pH a 7,5 con NaOH 4 M; después esterilizado por autoclave a

121 °C durante 15 minutos) y 100 µl de la suspensión celular se sembró en placas de agar LB de baja salinidad (tristona 10 g/l; extracto de levadura 5 g/l; NaCl g/l; pH a 7,5 con NaOH 4 M; agar 15 g/l; después esterilizado por autoclave a 121 °C durante 15 minutos) complementado con zeocina 25 µg/ml (Invitrogen Ltd, Paisley, Reino Unido) y cultivadas a 37 °C durante una noche.

- 5 Se analizaron varios clones individuales de la placa de cultivo de una noche mediante secuenciación de ADN usando el cebador de secuenciación de factor alfa (5'-TACTATTGCCAGCATTGCTGC-3'; (SEC ID N°: 92) y el cebador AOX1 3' inverso (5'-3-GCAAATGGCATTCTGACATCC'; SEC ID N°: 93) Se realizó una preparación plasmídica derivada de un único clon que contenía la secuencia de ADN deseada inoculando 100 ml de medio LB de baja salinidad complementado con zeocina 25 µg/ml y cultivado durante una noche a 37 °C con agitación a 250 rpm, seguido de purificación del ADN plasmídico usando un kit de preparación Midi de plásmidos Qiagen Midi (Qiagen).

La concentración y la pureza del ADN se determinaron midiendo la absorbancia a 280 nm y 260 nm. Se digirieron entre 10 y 50 µg de ADN con enzimas de restricción PmeI, SacI o BstXI y la digestión de ADN se confirmó por análisis en un gel de agarosa a 0,8 %. El ADN digerido se purificó usando el Kit Qiaex II de Qiagen (Qiagen) y el ADN se eluyó en 10 µl de agua purificada por 20 µl de resina Qiaex II.

- 15 Se realizaron células de levadura competentes sembrando en estrías *Pichia pastoris* de tipo silvestre cepa X33 en una placa de agar YPD (para 1 litro de medio: 20 g de peptona de carne de tipo 1; 10 g de extracto de levadura; 20 g de agar disuelto en 900 ml de agua y esterilizar mediante autoclave a 121 °C durante 15 minutos, seguido de la adición aséptica de 100 ml de dextrosa al 20 % y la cantidad deseada de zeocina una vez que el medio se había enfriado por debajo de 50 °C) y se cultivó a 30 °C durante 36-48 horas hasta que aparecieron colonias. Se inoculó una única colonia en 5 ml de medio YPD (como para el agar YPD, sin la adición de 20 g de agar) y se cultivó durante una noche en un matraz amortiguado de 50 ml a 30 °C con agitación a 250 rpm. Se inocularon quinientos mililitros de medio YPD en un matraz amortiguado 21 con 0,1-0,5 ml del cultivo de una noche y se cultivó a 30 °C con agitación a 250 rpm durante una noche hasta una DO600 de aproximadamente 1,3 -1,5. El cultivo se enfrió en hielo, después se recogió la *Pichia* por centrifugación a 1500 g durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 500 ml de agua ultrapura helada. La *Pichia* se recuperó de nuevo por centrifugación a 1500 g durante 5 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspendió y se centrifugó tres veces más, la primera vez en 250 ml de agua ultrapura helada, después dos veces en 20 ml de sorbitol 1 M helado. Las *Pichia* competentes se mantuvieron en hielo durante hasta 6 horas antes de su uso.

- Para transformar *Pichia* por electroporación, se mezclaron entre 10 y 20 µg de vector linealizado en 10 µl de agua con 80 µl de *Pichia* competentes en un tubo de microcentrifuga preenfriado y se incubaron en hielo durante 5 min. La mezcla de *Pichia* se transfirió después a una cubeta de electroporación de hueco de 0,2 cm preenfriada, y se sometió a electroporación: 25 µF, resistencia ajustada a infinito, 0,54 kV en un BioRad GenePulser II con módulo controlador de pulsos. Inmediatamente se añadió 1 ml de sorbitol 1 M helado a la cubeta de electroporación y las *Pichia* sometidas a electroporación se transfirieron a un tubo de polipropileno de 15 ml. Este cultivo se incubó a 30 °C sin agitación durante 2 horas para permitir que las células se recuperen. Las células se sembraron después en placas de agar YPDS (agar YPD complementado con sorbitol 1M) y se añadió zeocina a concentraciones finales de 100 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml, y 2000 µg/ml. Las placas se incubaron a 30 °C en oscuridad durante 2-10 días hasta que aparecieron colonias. Se seleccionaron varios clones de cada placa y se volvieron a sembrar en estrías en placas YPD complementadas con la misma cantidad de zeocina contra la que se seleccionaron originalmente.
- 40 Para escala de pequeña a media no se determinó expresión en matraz de agitación del estado de Mut de cada clon X33.

- Las colonias sembradas otra vez en estrías individuales se usaron para inocular 50 ml de medio BMGY (para 1 litro de medio: 20 g de peptona de tipo carne 1; 10 g de extracto de levadura se disolvieron en 700 ml con agua y se esterilizaron mediante autoclave a 121 °C durante 15 minutos; seguido de la adición aséptica de 100 ml de KPO4 1 M pH 6,0; 100 ml de glicerol 10 % y 100 ml de 10xYNB (base de nitrógeno de levadura); 2 ml de biotina 500x) en un matraz de 250 ml y se cultivaron a 30 °C con agitación a 250 rpm hasta que se obtuvo una DO600 de 2 a 6. Las *Pichia* se recuperaron por centrifugación a 1500 g durante 5 minutos a temperatura ambiente. El sedimento resultante se resuspendió en 20 ml de medio BMMH (como para el medio BMGY excepto que los 100 ml de glicerol 10 % se reemplazaron con 100 ml de metanol 5 %), y se devolvieron a un matraz amortiguado de 250 ml nuevo y se incubaron a 30 °C con agitación a 250 rpm durante hasta 5 días después de la inducción. A intervalos de 24 horas, se recuperaron muestras de 0,5 ml y se evaluaron mediante análisis del sobrenadante por SDS-PAGE.

- Se purificó dAb dimérico del sobrenadante de cultivo usando matriz de proteína A streamline (Amersham Biosciences). Después de unión del dAb dimérico, la matriz se transfirió a una columna de cromatografía de 20 ml vacía que contenía una frita y se permitió que el sobrenadante fluyera a través de la columna, conservando la matriz. La matriz se lavó con 10 veces el volumen de matriz de tampón de alta salinidad (tampón de fosfato 10 mM, KCl 2,7 mM, NaCl 487 mM, pH 7,4). La proteína unida se eluyó con glicina 0,1 M pH 3 complementada con NaCl 0,15 M y se recogieron fracciones de 0,8 ml que se neutralizaron inmediatamente con la adición de 0,2 ml de Tris-HCl 1 M pH 8,0.

Unión de antígeno simultánea del dímero de dAb específico doble

Para demostrar que el dAb dimérico específico doble era funcional y podría unirse a ambos antígenos simultáneamente, se realizó un ELISA de unión a antígeno. Se revistió una placa de ELISA Maxisorb (Nunc) durante una noche a 4 °C con cincuenta microlitros por pocillo de albúmina de suero humano a 100 µg/ml en PBS. La placa se lavó 3 veces con 250 µl/pocillo de PBS complementado con Tween 20 0,1 % (v/v) (Sigma). La placa se bloqueó después durante 1 hora a temperatura ambiente con 200 µl por pocillo de PBSM (PBS complementado con leche en polvo baja en grasa 2% (p/v)). La placa se lavó como antes, después se añadieron 50 µl por pocillo de diluciones dobles del dAb dimérico en PBSM y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó como antes, después se añadieron 50 µl por pocillo de una solución 5 nM de CD40L biotinilado en PBSM y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. La placa se lavó como antes, después se añadieron 50 µl por pocillo de estreptavidina-HRP (Amersham Biosciences) diluido 1 en 4000 en PBSM y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó 4 veces con 250 µl/pocillo de PBS complementado con Tween 20 0,1 % (v/v), seguido de dos lavados con 250 µl/pocillo de PBS. El ELISA se desarrolló añadiendo 50 µl por pocillo de solución de peroxidasa de MicroWell TMB de 1 componente SureBlue (KPL, Gaithersburg, MD) y se incubó a temperatura ambiente durante varios minutos hasta que se obtuvo la intensidad de color deseada. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 µl de ácido clorhídrico 1 M y se leyó a 450 nm (Figura 10).

Generación y expresión de un Fab específico doble (DOM7h-2: CK DOM-24: CH)

Para producir un Fab específico doble el procedimiento usado fue esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito para el dímero del dAb específico doble (DOM7h-26-DOM-24) excepto que el ADN para los DOM7h-2 y DOM-24 se clonó en vectores basados en pPICz alfa separados que contenían el dominio CK humano o CH1 humano respectivamente. Cada uno de los dos vectores se diseñó para permitir la expresión de un único polipéptido consistente en el dominio CH1 o CK fusionado en fase con el extremo 3' del dAb apropiado. Para obtener la expresión del fragmento de Fab completo, se cotransformaron *Pichia pastoris* competentes cepa X33 con dos vectores linealizados. La purificación fue como se ha descrito para el Fab dimérico.

Unión con antígenos simultánea del Fab específico doble

La unión con antígenos simultánea del Fab específico doble se llevó a cabo usando el mismo ensayo que se ha descrito para el dímero de dAb específico doble anterior. Los resultados se muestran en la Figura 11.

Inhibición de la alteración por regulación positiva de CD54 mediada por CD40 de la interacción CD40/CD40L en células L3055.

Se analizaron las moléculas de dAb monoméricas con respecto a su capacidad para alterar la unión de CD40L asociado celularmente con CD40. Esto se determinó midiendo la inhibición del nivel de la regulación positiva de CD54 mediada por CD40 en la línea celular de linfoma de Burkitt grupo 1 L3055 por FACS. El CD40 presentado en las células L3055 se estimuló por CD40L expresado en la superficie de fibroblastos (normalmente células L de ratón) transfectados con el gen CD40L como se ha describe previamente por Garrone y col., 1995 (Garrone P., Neidhardt EV, García E., Galibert L., van Kooten C., Banchereau J. (1995) J Exp Med 182, 1265-1273).

Las muestras que contenían los dAb se preincubaron con las células L durante 1 hora antes de la adición de las células L3055. Ambas líneas celulares se co-cultivaron durante 22 horas después de lo cual las células L se tñieron para análisis de FACS, como se describe en Baker y col., 1998 (Baker, M.P., Eliopoulos, A.G., Young, L.S., Armitage, R.J., Gregory, C.D., Gordon, J. (1998) Blood, 92 (8), 2830-2843) y por Challa y col., 2002 (Challa, A., Eliopoulos, A.G., Holder, M.J., Burguete, A.S., Pound, J.D., Chamba, A., Grafton, G., Armitage, R.J., Gregory, C.D., Martínez-Valdez, H., Young, L. y Gordon, J. (2002) Blood, 99 (9), 3411-3418).

El análisis FACS de DOM-24 (forma monomérica) a una concentración de 12 µM mostró inhibición.

El análisis FACS del Vk DOM-116 a una concentración de 9 µM mostró inhibición en comparación con un dAb blanco de control y el rastro celular estimulado (Figura 13).

Efecto de la terapia anti-CD40L en la respuesta inmunitaria primaria a inmunización con KLH

Para mostrar el efecto de la terapia anti-CD40L en la respuesta inmunitaria primaria a inmunización por KLH puede llevarse a cabo un estudio similar al descrito por Gobburu, J.V.S. y col., 1998 (Gobburu, J.V.S., Tenhoor, C., Rogge, M.C., Frazier, D.E., Thomas, D. Benjamin, C., Hess, DM, y Jusko, W.J. (1998) JPET, 286, 925-930).

Un ejemplo de estudio podría ser el siguiente: se inyecta a monos *Cynomolgus* un anticuerpo anti-CD40L o formato de dAb a una dosificación de 10 mg/kg en el momento 0 horas, 168 horas y 336 horas. A las 24 horas los animales reciben una única inyección intradérmica de 100 µg de hemocianina de lapa californiana altamente purificada (KLH). El suero se ensaya con respecto a una respuesta a KLH antes del inicio y después de la compleción del estudio. Se permite que los animales se recuperen durante un tiempo adecuado para asegurar que la molécula de dAb se ha eliminado de la circulación, después se les inyecta KLH (sin dAb) para determinar si el animal puede

inducir una respuesta inmunitaria contra KLH. Pueden usarse antígenos alternativos para el estudio si se detecta una respuesta más temprana a KLH antes del inicio del estudio.

La respuesta inmunitaria a KLH se medirá por un ELISA, RIA o ensayo de titulación de anticuerpos adecuado. Se anticipa que los resultados mostrarían que el DOM-24 monomérico PÉgilado suprimiría la respuesta inmunitaria de los animales a KLH. Esto se mostraría en la reducción del título de anticuerpo en comparación con un control positivo. Los resultados podrían normalizarse de modo que se considere que el control positivo es 100 y la reducción de respuesta inmunitaria después de la administración de los dAb estaría en el intervalo de 10 a 90 %, es decir, de 90 a 10 unidades.

#### Secuencia del DOM7h-26-DOM-24

LEKREVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFDEYNMSWVRQAPGKGLEWVSTILPH  
GDRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQDPLYRFDYWGQG  
TLVTVSSAAAEVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYQMAWVRQAPGKGLEW  
VSSITSEGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPGKNFDY  
WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 88)

#### Secuencia del DOM7h-26

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIATYLNWYQQKPGKAPKLLIYRSSLQSAVPS  
RFGSGSGTVFTLTISLQPEDFATYYCQQTAVPPTFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 89)

#### Anexo 1; polipéptidos que potencian la semivida *in vivo*.

|    |                                                  |
|----|--------------------------------------------------|
| 15 | Glicoproteína alfa-1 (orosomucoide) (AAG)        |
|    | Antiquiromotripsina alfa-1 (ACT)                 |
|    | Antitripsina alfa-1- (AAT)                       |
|    | Microglobulina alfa- 1 (proteína HC) (AIM)       |
|    | Macroglobulina alfa-2 (A2M)                      |
| 20 | Antitrombina III (AT III)                        |
|    | Apolipoproteína A-1 (Apo A-1)                    |
|    | Apolipoproteína B (Apo B)                        |
|    | Microglobulina beta-2 (B2M)                      |
|    | Ceruloplasmina (Cp)                              |
| 25 | Componente del complemento (C3)                  |
|    | Componente del complemento (C4)                  |
|    | Inhibidor de esterasa C1 (C1 INH)                |
|    | Proteína C reactiva (CRP)                        |
|    | Cistatina C (Cys C)                              |
|    | Ferritina (FER)                                  |
| 30 | Fibrinógeno (FIB)                                |
|    | Fibronectina (FN)                                |
|    | Haptoglobina (Hp)                                |
|    | Hernopexina (HPX)                                |
| 35 | Inmunoglobulina A (IgA)                          |
|    | Inmunoglobulina D (IgD)                          |
|    | Inmunoglobulina E (IgE)                          |
|    | Inmunoglobulina G (IgG)                          |
|    | Inmunoglobulina M (IgM)                          |
| 40 | Cadenas ligeras de inmunoglobulina (kapa/lambda) |
|    | Lipoproteína (a) [Lp (a)]                        |
|    | Proteína de unión a manosa (MBP)                 |
|    | Mioglobina (Myo)                                 |
|    | Fc neonatal (FcRn)                               |
| 45 | Plasminógeno (PSM)                               |
|    | Prealbúmina (transtiretina) (PAL)                |
|    | Proteína de unión a retinol (RBP)                |
|    | Factor reumatoide (RF)                           |
|    | Amiloide de suero A (SAA)                        |
| 50 | Receptor de transferrina soluble (sTfR)          |
|    | Transferrina (Tf)                                |

## Anexo 2

| Emparejamiento         | Referencias relevantes terapéuticas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TNF ALPHA/TGF- $\beta$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TGF-<math>\beta</math> and TNF when injected into the ankle joint of collagen induced arthritis model significantly enhanced joint inflammation. In non-collagen challenged mice there was no effect.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| TNF ALPHA/IL-1         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF and IL-1 synergize in the pathology of uveitis.</li> <li>• TNF and IL-1 synergize in the pathology of malaria (hypoglycaemia, NO).</li> <li>• TNF and IL-1 synergize in the induction of polymorphonuclear (PMN) cells migration in inflammation.</li> <li>• IL-1 and TNF synergize to induce PMN infiltration into the peritoneum.</li> <li>• IL-1 and TNF synergize to induce the secretion of IL-1 by endothelial cells. Important in inflammation.</li> <li>• IL-1 or TNF alone induced some cellular infiltration into knee synovium. IL-1 induced PMNs, TNF - monocytes. Together they induced a more severe infiltration due to increased PMNs.</li> <li>• Circulating myocardial depressant substance (present in sepsis) is low levels of IL-1 and TNF acting synergistically.</li> </ul> |
| TNF ALPHA/IL-2         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Most relating to synergistic activation of killer T-cells.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| TNF ALPHA/IL-3         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergy of interleukin 3 and tumor necrosis factor alpha in stimulating clonal growth of acute myelogenous leukemia blasts is the result of induction of secondary hematopoietic cytokines by tumor necrosis factor alpha.</li> <li>• Cancer Res. 1992 Apr 15;52(8):2197-201.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| TNF ALPHA/IL-4         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-4 and TNF synergize to induce VCAM expression on endothelial cells. Implied to have a role in asthma. Same for synovium - implicated in RA.</li> <li>• TNF and IL-4 synergize to induce IL-6 expression in keratinocytes.</li> <li>• Sustained elevated levels of VCAM-1 in cultured fibroblast-like synoviocytes can be achieved by TNF-alpha in combination with either IL-4 or IL-13 through increased mRNA stability. Am J Pathol. 1999 Apr;154(4):1149-58</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| TNF ALPHA/IL-5         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relationship between the tumor necrosis factor system and the serum interleukin-4, interleukin-5, interleukin-8, eosinophil cationic protein, and immunoglobulin E levels in the bronchial hyperreactivity of adults and their children. Allergy Asthma Proc. 2003 Mar-Apr;24(2):111-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| TNF ALPHA/IL-6         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF and IL-6 are potent growth factors for OH-2, a novel human myeloma cell line. Eur J Haematol. 1994 Jul;53(1):31-7.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| TNF ALPHA/IL-8         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TNF and IL-8 synergized with PMNs to activate platelets. Implicated in Acute Respiratory Distress Syndrome.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

(continuación)

| Emparejamiento  | Referencias relevantes terapéuticas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• See IL-5/TNF (asthma). Synergism between interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha for neutrophil-mediated platelet activation. Eur Cytokine Netw. 1994 Sep-Oct;5 (5):455-60. (adult respiratory distress syndrome (ARDS))</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| TNF ALPHA/IL-9  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TNF ALPHA/IL-10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-10 induces and synergizes with TNF in the induction of HIV expression in chronically infected T-cells.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| TNF ALPHA/IL-11 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: support by immortalized or normal calvarial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2002 Sep;283(3):C679-87. (Bone loss)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| TNF ALPHA/IL-12 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TNF ALPHA/IL-13 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustained elevated levels of VCAM-1 in cultured fibroblast-like synoviocytes can be achieved by TNF-alpha in combination with either IL-4 or IL-13 through increased mRNA stability. Am J Pathol. 1999 Apr;154(4):1149-58.</li> <li>• Interleukin-13 and tumour necrosis factor-alpha synergistically induce eotaxin production in human nasal fibroblasts. Clin Exp Allergy. 2000 Mar;30(3):348-55.</li> <li>• Interleukin-13 and tumour necrosis factor-alpha synergistically induce eotaxin production in human nasal fibroblasts. Clin Exp Allergy. 2000 Mar;30(3):345-55 (allergic inflammation)</li> <li>• Implications of serum TNF-beta and IL-13 in the treatment response of childhood nephrotic syndrome. Cytokine. 2003 Feb 7;21(3):155-9.</li> </ul>  |
| TNF ALPHA/IL-14 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. Thorax. 2002 Sep;57(9):774-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TNF ALPHA/IL-15 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. Thorax. 2002 Sep;57(9):774-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| TNF ALPHA/IL-16 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor necrosis factor-alpha-induced synthesis of interleukin-16 in airway epithelial cells: priming for serotonin stimulation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003 Mar;28(3):354-62. (airway inflammation)</li> <li>• Correlation of circulating interleukin 16 with proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2001 Apr;40(4):474-5. No abstract available.</li> <li>• Interleukin 16 is up-regulated in Crohn's disease and participates in TNBS colitis in mice. Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):972-82.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  |
| TNF ALPHA/IL-17 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with Borrelia burgdorferi. Infect Immun. 2003 Jun;71(6):3437-42.</li> <li>• Interleukin 17 synergises with tumour necrosis factor alpha to induce cartilage destruction in vitro. Ann Rheum Dis. 2002 Oct;61(10):870-6.</li> <li>• A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF-alpha. Eur Respir J. 2003 Mar;21(3):387-93. (Airway inflammation)</li> <li>• Abstract Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. Arthritis Rheum. 2001 Sep;44(9):2078-83.</li> </ul> |
| TNF ALPHA/IL-18 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003 Feb;48(2):339-47.</li> <li>• Abstract Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. Metabolism. 2003 May;52(5):605-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



(continuación)

| Emparejamiento          | Referencias relevantes terapéuticas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TNF ALPHA/IL-19         | • Abstract IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. J Immunol. 2002 Oct 15;169(8):4288-97.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| TNF ALPHA/IL-20         | • Abstract Cytokines: IL-20 - a new effector in skin inflammation. Curr Biol. 2001 Jul 10;11(13):R531-4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| TNF ALPHA/Comp lement   | • Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1259-65. Epub 2003 May 08. Review.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| TNF ALPHA/IFN- $\gamma$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MHC induction in the brain.</li> <li>• Synergize in anti-viral response/IFN-<math>\beta</math> induction.</li> <li>• Neutrophil activation/respiratory burst.</li> <li>• Endothelial cell activation</li> <li>• Toxicities noted when patients treated with TNF/IFN-<math>\gamma</math> as anti-viral therapy</li> <li>• Fractalkine expression by human astrocytes.</li> <li>• Many papers on inflammatory responses - i.e. LPS, also macrophage activation.</li> <li>• Anti-TNF and anti-IFN-<math>\gamma</math> synergize to protect mice from lethal endotoxemia.</li> </ul> |
| TGF- $\beta$ /IL-1      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostaglandin synthesis by osteoblasts</li> <li>• IL-6 production by intestinal epithelial cells (inflammation model)</li> <li>• Stimulates IL-11 and IL-6 in lung fibroblasts (inflammation model)</li> <li>• IL-6 and IL-8 production in the retina</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| TGF- $\beta$ /IL-6      | • Chondrocarcoma proliferation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-1/IL-2               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell activation</li> <li>• LAK cell activation</li> <li>• T-cell activation</li> <li>• IL-1 synergy with IL-2 in the generation of lymphokine activated killer cells is mediated by TNF-alpha and beta (lymphotoxin). Cytokine. 1992 Nov;4(6):479-87.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IL-1/IL-3               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-1/IL-4               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell activation</li> <li>• IL-4 induces IL-1 expression in endothelial cell activation.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IL-1/IL-5               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-1/IL-6               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B cell activation</li> <li>• T cell activation (can replace accessory cells)</li> <li>• IL-1 induces IL-6 expression</li> <li>• C3 and serum amyloid expression (acute phase response)</li> <li>• HIV expression</li> <li>• Cartilage collagen breakdown.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IL-1/IL-7               | • IL-7 is requisite for IL-1-induced thymocyte proliferation. Involvement of IL-7 in the synergistic effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or tumor necrosis factor with IL-1. J Immunol. 1992 Jan 1;148(1):99-105.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IL-1/IL-8               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-1/IL-10              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-1/IL-11              | • Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: support by immortalized or normal calvarial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2002 Sep;283(3):C679-87. (Bone loss)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

(continuación)

| <b>Emparejamiento</b> | <b>Referencias relevantes terapéuticas.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-1/IL-16            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlation of circulating interleukin 16 with proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2001 Apr;40(4):474-5. No abstract available.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| IL-1/IL-17            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with <i>Borrelia burgdorferi</i>. <i>Infect Immun</i>. 2003 Jun;71(6):3437-42.</li> <li>• Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage</i>. 2002 Oct;10(10):799-807.</li> <li>• Abstract Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. <i>Arthritis Rheum</i>. 2001 Sep;44(9):2078-83.</li> </ul> |
| IL-1/IL-18            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Association of interleukin-1 expression with enhanced levels of both interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i>. 2003 Feb;48(2):339-47.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IL-1/IFN-g            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IL-2/IL-3             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-cell proliferation</li> <li>• B cell proliferation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IL-2/IL-4             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell proliferation</li> <li>• T-cell proliferation</li> <li>• (selectively inducing activation of CD8 and NK lymphocytes)IL-2R beta agonist P1-30 acts in synergy with IL-2, IL-4, IL-9, and IL-15: biological and molecular effects. <i>J Immunol</i>. 2000 Oct 15;165(8): 4312-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| IL-2/IL-5             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell proliferation/ Ig secretion</li> <li>• IL-5 induces IL-2 receptors on B-cells</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IL-2/IL-6             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Development of cytotoxic T-cells</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| IL-2/IL-7             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IL-2/IL-9             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• See IL-2/IL-4 (NK-cells)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| IL-2/IL-10            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-cell activation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IL-2/IL-12            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-12 synergizes with IL-2 to induce lymphokine-activated cytotoxicity and perforin and granzyme gene expression in fresh human NK cells. <i>Cell Immunol</i>. 1995 Oct 1; 165(1):33-43. (T-cell activation)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| IL-2/IL-15            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• See IL-2/IL-4 (NK cells)</li> <li>• (T cell activation and proliferation) IL-15 and IL-2: a matter of life and death for T cells in vivo. <i>Nat Med</i>. 2001 Jan;7(1):114-8.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| IL-2/IL-16            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergistic activation of CD4+ T cells by IL-16 and IL-2. <i>J Immunol</i>. 1998 Mar 1;160 (5):2115-20.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| IL-2/IL-17            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. <i>J Pathol</i>. 2002 Jul;197(3):322-32.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-2/IL-18            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin 18 (IL-18) in synergy with IL-2 induces lethal lung injury in mice: a potential role for cytokines, chemokines, and natural killer cells in the pathogenesis of interstitial pneumonia. <i>Blood</i>. 2002 Feb 15;99(4):1289-98.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| IL-2/TGF- $\beta$     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control of CD4 effector fate: transforming growth factor beta 1 and interleukin 2 synergize to prevent apoptosis and promote effector expansion. <i>J Exp Med</i>. 1995 Sep 1;182(3):699-709.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IL-2/IFN- $\gamma$    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig secretion by B-cells</li> <li>• IL-2 induces IFN-<math>\gamma</math> expression by T-cells</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

(continuación)

| <b>Emparejamiento</b>    | <b>Referencias relevantes terapéuticas.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-2/IFN- $\alpha/\beta$ | • None                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| IL-3/IL-4                | • Synergize in mast cell growth<br>• Synergistic effects of IL-4 and either GM-CSF or IL-3 on the induction of CD23 expression by human monocytes: regulatory effects of IFN-alpha and IFN-gamma. Cytokine. 1994 Jul;6(4):407-13.                                                                                                                         |
| IL-3/IL-5                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-3/IL-6                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-3/IFN- $\gamma$       | • IL-4 and IFN-gamma synergistically increase total polymeric IgA receptor levels in human intestinal epithelial cells. Role of protein tyrosine kinases. J Immunol. 1996 Jun 15;156(12):4507-14.                                                                                                                                                         |
| IL-3/GM-CSF              | • Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. J Immunol. 2003 Jun 1;170(11):5359-66. (allergic inflammation)                   |
| IL-4/IL-2                | • IL-4 synergistically enhances both IL-2- and IL-12-induced IFN- $\gamma$ expression in murine NK cells. Blood. 2003 Mar 13 [Epub ahead of print]                                                                                                                                                                                                        |
| IL-4/IL-5                | • Enhanced mast cell histamine etc. secretion in response to IgE<br>• A Th2-like cytokine response is involved in bullous pemphigoid. the role of IL-4 and IL-5 in the pathogenesis of the disease. Int J Immunopathol Pharmacol. 1999 May-Aug;12(2):55-61.                                                                                               |
| IL-4/IL-6                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-4/IL-10               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-4/IL-11               | • Synergistic interactions between interleukin-11 and interleukin-4 in support of proliferation of primitive hematopoietic progenitors of mice. Blood. 1991 Sep 15;78(6):1448-51.                                                                                                                                                                         |
| IL-4/IL-12               | • Synergistic effects of IL-4 and IL-18 on IL-12-dependent IFN-gamma production by dendritic cells. J Immunol. 2000 Jan 1;164(1):64-71. (increase Th1/Th2 differentiation)<br>• IL-4 synergistically enhances both IL-2- and IL-12-induced IFN- $\gamma$ expression in murine NK cells. Blood. 2003 Mar 13 [Epub ahead of print]                          |
| IL-4/IL-13               | • Abstract Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. Science. 2003 Jun 6;300(5625):1527-8. (allergy, asthma)<br>• Inhibition of the IL-4/IL-13 receptor system prevents allergic sensitization without affecting established allergy in a mouse model for allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2003 Jun;111(6):1361-1369.          |
| IL-4/IL-16               | • (asthma) Interleukin (IL)-4/IL-9 and exogenous IL-16 induce IL-16 production by BEAS-2B cells, a bronchial epithelial cell line. Cell Immunol. 2001 Feb 1;207(2):75-80                                                                                                                                                                                  |
| IL-4/IL-17               | • Interleukin (IL)-4 and IL-17 synergistically stimulate IL-6 secretion in human colonic myofibroblasts. Int J Mol Med. 2002 Nov;10(5):631-4. (Gut inflammation)                                                                                                                                                                                          |
| IL-4/IL-24               | • IL-24 is expressed by rat and human macrophages. Immunobiology. 2002 Jul;205(3):321-34.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IL-4/IL-25               | • Abstract New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. J Immunol. 2002 Jul 1;169(1):443-53. (allergic inflammation)<br>• Abstract Mast cells produce interleukin-25 upon Fcepsilon RI-mediated activation. Blood 2003 May 1;101(9):3594-6. Epub 2003 Jan 02. (allergic inflammation) |

(continuación)

| <b>Emparejamiento</b> | <b>Referencias relevantes terapéuticas.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-4/IFN- $\gamma$    | • Abstract Interleukin 4 induces interleukin 6 production by endothelial cells: synergy with interferon-gamma. Eur J Immunol. 1991 Jan;21(1):97-101.                                                                                                                                                                                                       |
| IL-4/SCF              | • Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4. Immunol Rev. 2001 Feb;179:57-60. Review.                                                                                                                                                                                                                                         |
| IL-5/IL-3             | • Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. J Immunol. 2003 Jun 1;170(11):5359-66. (Allergic inflammation see abstract)       |
| IL-5/IL-6             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-5/IL-13            | • Inhibition of allergic airways inflammation and airway hyperresponsiveness in mice by dexamethasone: role of eosinophils, IL-5, eotaxin, and IL-13. J Allergy Clin Immunol. 2003 May;111(5):1049-61.                                                                                                                                                     |
| IL-5/IL-17            | • Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003 Jan;28(1):42-50.                                                                                                                                                                          |
| IL-5/IL-25            | • Abstract New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. J Immunol. 2002 Jul 1;169(1):443-53. (allergic inflammation)<br>• Abstract Mast cells produce interleukin-25 upon Fcepsilon RI-mediated activation. Blood. 2003 May 1;101(9):3594-6. Epub 2003 Jan 02. (allergic inflammation) |
| IL-5/IFN- $\gamma$    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-5/GM-CSF           | • Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. J Immunol. 2003 Jun 1;170(11):5359-66. (Allergic inflammation)                    |
| IL-6/IL-10            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-6/IL-11            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-6/IL-16            | • Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. Immunology. 2000 May;100(1):63-9.                                                                                                                                                                                                              |
| IL-6/IL-17            | • Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. J Biol Chem. 2003 May 9;278(19):17036-43. Epub 2003 Mar 06. (airway inflammation, asthma)                                                                                                                                                      |
| IL-6/IL-19            | • Abstract IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. J Immunol. 2002 Oct 15;169(8):4288-97.                                                                                                                                                                                                          |
| IL-6/IFN-g            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| IL-7/IL-2             | • Interleukin 7 worsens graft-versus-host disease. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2642-9.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IL-7/IL-12            | • Synergistic effects of IL-7 and IL-12 on human T cell activation. J Immunol. 1995 May 15;154(10):5093-102.                                                                                                                                                                                                                                               |
| IL-7/IL-15            | • Interleukin-7 and interleukin-15 regulate the expression of the bcl-2 and c-myc genes in cutaneous T-cell lymphoma cells. Blood. 2001 Nov 1;98(9):2778-83. (growth factor)                                                                                                                                                                               |
| IL-8/IL-11            | • Abnormal production of interleukin (IL)-11 and IL-8 in polycythaemia vera. Cytokine. 2002 Nov 21;20(4):178-83.                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-8/IL-17            | • The Role of IL-17 in Joint Destruction. Drug News Perspect. 2002 Jan;15(1):17-23. (arthritis)                                                                                                                                                                                                                                                            |

(continuación)

| <b>Emparejamiento</b> | <b>Referencias relevantes terapéuticas.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstract Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. <i>Am J Respir Cell Mol Biol.</i> 2002 Jun;26(6):748-53. (airway inflammation)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                      |
| IL-8/GSF              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin-8: an autocrine/paracrine growth factor for human hematopoietic progenitors acting in synergy with colony stimulating factor-1 to promote monocyte-macrophage growth and differentiation. <i>Exp Hematol.</i> 1999 Jan;27(1):28-36.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| IL-8/VEGF             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intracavitary VEGF, bFGF, IL-8, IL-12 levels in primary and recurrent malignant glioma. <i>J Neurooncol.</i> 2003 May;62(3):297-303.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IL-9/IL-4             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002 Aug 1;166(3):409-16.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-9/IL-5             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonary overexpression of IL-9 induces Th2 cytokine expression, leading to immune pathology. <i>J Clin Invest.</i> 2002 Jan;109(1):29-39.</li> <li>• Th2 cytokines and asthma. Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. <i>Respir Res.</i> 2001;2(2):80-4. Epub 2001 Feb 15. Review.</li> <li>• Abstract Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. <i>Blood.</i> 2000 Sep 15;96(6):2163-71 (asthma)</li> </ul> |
| IL-9/IL-13            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2002 Aug 1;166(3):409-16.</li> <li>• Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. <i>Nat Med.</i> 2002 Aug;8(8):885-9.</li> </ul>                                                                                                                                    |
| IL-9/IL-16            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• See IL-4/IL-16</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| IL-10/IL-2            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• The interplay of interleukin-10 (IL-10) and interleukin-2 (IL-2) in humoral immune responses: IL-10 synergizes with IL-2 to enhance responses of human B lymphocytes in a mechanism which is different from upregulation of CD25 expression. <i>Cell Immunol.</i> 1994 Sep;157(2):478-88.</li> </ul>                                                                                                                                                                                          |
| IL-10/IL-12           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IL-10/TGF- $\beta$    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. <i>Eur J Immunol.</i> 2003 May;33(5):1205-14.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IL-10/IFN- $\gamma$   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| IL-11/IL-6            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. <i>Bone.</i> 2003 Jan;32(1):1-7. (bone resorption in inflammation)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IL-11/IL-17           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2003 Apr;111(4):875-81. (allergic dermatitis)</li> <li>• IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. <i>J Immunol.</i> 2003 Mar 1;170(5):2655-62.</li> </ul>                                                                                                 |
| IL-11/TGF- $\beta$    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2003 Apr;111(4):875-81. (allergic dermatitis)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IL-12/IL-13           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relationship of Interleukin-12 and Interleukin-13 imbalance with class-specific rheumatoid factors and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. <i>Clin Rheumatol.</i> 2003 May;22(2):107-11.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IL-12/IL-17           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upregulation of Interleukin-12 and -17 in active inflammatory bowel disease. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2003 Feb;38(2):180-5.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| IL-12/IL-18           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergistic proliferation and activation of natural killer cells by interleukin 12 and interleukin 18. <i>Cytokine.</i> 1999 Nov;11(11):822-30.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(continuación)

| Emparejamiento          | Referencias relevantes terapéuticas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammatory Liver Steatosis Caused by IL-12 and IL-18. <i>J Interferon Cytokine Res.</i> 2003 Mar;23(3):155-62.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IL-12/IL-23             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. <i>Nature.</i> 2003 Feb 13;421(6924):744-8.</li> <li>• Abstract A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. <i>J Leukoc Biol.</i> 2003 Jan;73(1):49-56. Review.</li> </ul>                                                                                     |
| IL-12/IL-27             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstract IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. <i>Immunity.</i> 2002 Jun;16(6):779-90.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
| IL-12/IFN- $\gamma$     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-12 induces IFN-<math>\gamma</math> expression by B and T-cells as part of immune stimulation.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| IL-13/IL-5              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• See IL-5/IL-13</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| IL-13/IL-25             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstract New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. <i>J Immunol.</i> 2002 Jul 1;169(1):443-53. (allergic inflammation)</li> <li>• Abstract Mast cells produce interleukin-25 upon Fcepsilon RI-mediated activation. <i>Blood.</i> 2003 May 1;101(9):3594-6. Epub 2003 Jan 02. (allergic inflammation)</li> </ul> |
| IL-15/IL-13             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Differential expression of interleukins (IL)-13 and IL-15 in ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis and normal fertile women. <i>Am J Reprod Immunol.</i> 2003 Feb;49(2):75-83.</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| IL-15/IL-16             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-15 and IL-16 overexpression in cutaneous T-cell lymphomas: stage-dependent increase in mycosis fungoides progression. <i>Exp Dermatol.</i> 2000 Aug;9(4):248-51.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| IL-15/IL-17             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstract IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. <i>J Immunol.</i> 2003 Feb 15;170(4):2106-12. (airway inflammation)</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| IL-15/IL-21             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-21 in Synergy with IL-15 or IL-18 Enhances IFN-gamma Production in Human NK and T Cells. <i>J Immunol.</i> 2003 Jun 1;170(11):5464-9.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |
| IL-17/IL-23             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. <i>J Biol Chem.</i> 2003 Jan 17;278(3):1910-4. Epub 2002 Nov 03</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |
| IL-17/TGF- $\beta$      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2003 Apr;111(4):875-81. (allergic dermatitis)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| IL-18/IL-12             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergistic proliferation and activation of natural killer cells by interleukin 12 and interleukin 18. <i>Cytokine.</i> 1999 Nov;11(11):822-30.</li> <li>• Abstract Inhibition of in vitro immunoglobulin production by IL-12 in murine chronic graft-vs.-host disease: synergism with IL-18. <i>Eur J Immunol.</i> 1998 Jun;28(6):2017-24.</li> </ul>                                  |
| IL-18/IL-21             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-21 in Synergy with IL-15 or IL-18 Enhances IFN-gamma Production in Human NK and T Cells. <i>J Immunol.</i> 2003 Jun 1;170(11):5464-9.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |
| IL-18/TGF- $\beta$      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin 18 and transforming growth factor beta1 in the serum of patients with Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2003 Apr;3(4):549-52.</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| IL-18/IFN- $\gamma$     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Anti-TNF ALPHA/anti-CD4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synergistic therapeutic effect in DBA/1 arthritic mice.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Anexo 3: Combinaciones de oncología**

| <b>Diana</b>     | <b>Enfermedad</b>                          | <b>Se empareja con</b>                                                                                                |
|------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD89*            | Uso como reclutador de células citotóxicas | todos                                                                                                                 |
|                  |                                            |                                                                                                                       |
| CD19             | Linfomas de linfocitos B                   | HLA-DR<br>CD5                                                                                                         |
| HLA-DR           | Linfomas de linfocitos B                   | CD89<br>CD19<br>CD5                                                                                                   |
| CD38             | Mieloma múltiple                           | CD138<br>CD56<br>HLA-DR                                                                                               |
| CD138            | Mieloma múltiple                           | CD38<br>CD56<br>HLA-DR                                                                                                |
| CD138            | Cáncer de pulmón                           | CD56<br>CEA                                                                                                           |
| CD33             | Linfoma mieloide agudo                     | CD34<br>HLA-DR                                                                                                        |
| CD56             | Cáncer de pulmón                           | CD138<br>CEA                                                                                                          |
| CEA              | Pan carcinoma                              | Receptor de MET                                                                                                       |
| VEGF             | Pan carcinoma                              | Receptor de MET                                                                                                       |
| Receptor de VEGF | Pan carcinoma                              | Receptor de MET                                                                                                       |
| IL-13            | inflamación pulmonar/asma                  | IL-4<br>IL-5<br>Eotaxina o eotaxinas<br>MDC<br>TARC<br>TNF $\alpha$<br>IL-9<br>EGFR<br>CD40L<br>IL-25<br>MCP-1<br>TGF |

(continuación)

| Diana        | Enfermedad             | Se empareja con                                                                                                                 |
|--------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-4         | Asma                   | IL-13<br>IL-5<br>Eotaxina<br>eotaxinas<br>MDC<br>TARC<br>TNF $\alpha$<br>IL-9<br>EGFR<br>CD40L<br>IL-25<br>MCP-1<br>TGF $\beta$ |
| Eotaxina     | Asma                   | IL-5                                                                                                                            |
|              |                        | Eotaxina-2                                                                                                                      |
|              |                        | Eotaxina-3                                                                                                                      |
| EGFR         | cáncer                 | HER2/neu<br>HER3<br>HER4                                                                                                        |
| HER2         | cáncer                 | HER3<br>HER4                                                                                                                    |
| TNFR1        | RA/Enfermedad de Crohn | IL-1R<br>IL-6R<br>IL-18R                                                                                                        |
| TNF $\alpha$ | RA/Enfermedad de Crohn | IL-1 $\alpha/\beta$<br>IL-6<br>IL-18<br>ICAM-1<br>IL-15<br>IL-17                                                                |
| IL-1R        | RA/Enfermedad de Crohn | IL-6R<br>IL-18R                                                                                                                 |
| IL-18R       | RA/Enfermedad de Crohn | IL-6R                                                                                                                           |

## LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Grant y col., S.
- <120> Composiciones monovalentes para la unión a CD40L y procedimientos de uso
- <130> 8039/2138
- 10 <140> Sin asignar aún
- <141> 17-09-2005
- <150> 60/610,819
- 15 <151> 17-09-2004



<150> 11/102.512  
<151> 08-04-2005

<160> 477

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 2

<211> 288

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctitagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgt 288

<210> 3

# ES 2 442 455 T3

<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5 <400> 3

```

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

<210> 4  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

10

```

<400> 4
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttacagta cccctaatac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

```

15

<210> 5  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

20

<400> 5

# ES 2 442 455 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Ile Ser Asp Glu  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ser Ala Leu Glu Pro Leu Ser Glu Pro Leu Gly Phe Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 6  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Secuencia primaria de aminoácido Vk placebo

<400> 6

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 7  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 7

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

# ES 2 442 455 T3

<210> 8  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

10

<210> 9  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 10  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 10

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ala Gly Val Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 11  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

# ES 2 442 455 T3

<400> 11

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

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

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

Tyr Asp Gly Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Val Leu Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

5

<210> 12

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 12

# ES 2 442 455 T3

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

<210> 13  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13



# ES 2 442 455 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Gly Arg Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Leu Ser Trp Gln Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 15  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Tyr Gly Glu Thr Ser Gly Pro Ile Ser Glu Asn Phe Asp Tyr  
 100 105 110

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

<210> 16  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Trp Asp Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 17  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 17

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

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

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Ser Thr Ile Ser Pro Ile Gly Leu Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |     |     |
| 65                                                              | 70  | 75  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |
| Ala Glu Phe Pro Leu Ile Ile Leu Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                                 |     |     |
| 115                                                             | 120 |     |

<210> 18  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 18

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

<210> 19

<211> 121  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5 <400> 19

```

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

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

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

Ser Ser Ile Gly Pro Leu Gly Leu Trp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Pro Leu Glu Gly Leu Ile Thr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

```

<210> 20  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10

<400> 20

15

```

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

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

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

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

```

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

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

Ala Lys Pro His Gly Ser Pro Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 21  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Pro Gln Tyr  
20 25 30

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

Ser Met Ile Thr Ser Asp Gly Leu Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 22  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 22

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

<210> 23  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 23

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 24  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 25  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 25

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



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

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

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

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

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

Ala Lys Ala Gly Arg Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 26  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 27  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 27

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Asp Arg Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 28  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 28

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 29

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

# ES 2 442 455 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 30  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 30

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

<210> 31  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Arg Tyr  
 20 25 30  
 Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 32  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 33  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 33

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

5

<210> 34  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10

<400> 34

# ES 2 442 455 T3

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

<210> 35  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 35



```

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Met Leu Pro Ser
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

<210> 36  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 36

```

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys Arg
 100 105

```

# ES 2 442 455 T3

<210> 37  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 37

```

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

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

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

Tyr Phe Ser Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Asp Ile Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

10

<210> 38  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 38

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp His Asn  
20 25 30

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

Tyr Asp Ser Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ile Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 39

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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

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

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

Tyr Asp Gly Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Leu Pro Ala

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 40  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 40

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

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

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

Tyr His Gly Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

10

<210> 41  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 41

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Ala Phe Glu Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 42  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Arg Arg Tyr Ala Ile Phe Thr Phe Asp Arg Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 43  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 43

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 44

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

5

10

# ES 2 442 455 T3

85

90

95

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 45

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Pro Thr Gly Ile Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 47

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

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

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

Ser Lys Ile Gly Ala Gln Gly Leu His Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Thr Thr Met Asp Tyr Glu Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

5

10



# ES 2 442 455 T3

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 48  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Glu Ala Asn Asn Leu Ser Asp Asn Leu Val Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 49  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 49

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

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

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Phe Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu His Thr Pro Ser  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

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

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

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

Tyr Phe Gly Ser Tyr Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Ile Thr Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 51

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

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

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

Tyr Phe Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 52

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

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

Tyr Phe Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Tyr Val Pro Ser  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gln  
100 105

5

10

<210> 53  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 53

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Val Asp Glu
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Thr Tyr Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

10

<210> 54  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 54

```

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

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

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

Tyr Leu Gly Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80 |
| Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Thr | Gln | Tyr | Phe | Pro | Thr |    |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |    |
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |     |    |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |    |

<210> 55  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 55

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

<210> 56  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 56

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Thr Leu Thr Asp Ser Pro Ser Gly His Tyr Glu Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 57

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Tyr Leu Thr Asp Phe Ser Ser Gly His Gln Glu Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 58  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 58

```

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ala Leu Ala Asp Arg Ser Gly Gly Val Val Glu Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

```

10

<210> 59  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 59

```

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

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

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

Ser Trp Ile Asp Thr Asp Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

```

# ES 2 442 455 T3

50

55

60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 60

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 61

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61



# ES 2 442 455 T3

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

<210> 62  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 62

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

<210> 63  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 63

# ES 2 442 455 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 64

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

[illegible]

<210> 65  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 65

```

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

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

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

Ser Thr Ile Thr Ser Glu Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

```

# ES 2 442 455 T3

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 66  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 66

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 67  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 67

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

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

<210> 68  
<211> 124

<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 68

5

```

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Pro Leu Gly Leu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Glu Val Arg Val Gly Arg Gly Val His Pro Pro Lys Phe Asp
 100 105 110

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

```

<210> 69  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 69

10

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

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

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

Ser Thr Ile Ala Pro Leu Gly Val Pro Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Lys Lys Val Gly Ala Trp Leu Gln Ser Arg Ser Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Pro Leu Gly Pro Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Leu Leu Met Gly Glu Tyr Leu Asn Ser Arg Thr Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 71  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 71

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Ser Ala Gly Ala Glu Thr His Val Tyr Arg Leu Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 72  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens



&lt;400&gt; 72

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

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

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

Ser Thr Ile Leu Glu Asp Gly Leu Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

5 <210> 73  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 73

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

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

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

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

# ES 2 442 455 T3

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 74

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Pro Val Gly Leu Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

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

<210> 75

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Pro Leu Gly Ile Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys His Ala Thr Ser Gln Glu Ser Leu Arg Ser Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 76

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

# ES 2 442 455 T3

85

90

95

Ala Lys Pro Gly His Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 77  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 77

5

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Ser Arg Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

10

<210> 78  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 78

15

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Val Gly Phe Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Gly His Glu Gly Ser Tyr Thr Pro Arg Ser Ala Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 79

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Arg Pro Glu Gly Leu Gln Ile Asp Ser Gln Asn Phe Asp Tyr  
100 105 110

5

10

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 - 120

<210> 80  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 81  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 81

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

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

Gln Met Ala Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

# ES 2 442 455 T3

35

40

45

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

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

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

Ala Lys Val Gly Arg Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

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

Tyr Gln Thr Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ala Phe Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 83

<211> 369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

# ES 2 442 455 T3

<400> 83

```

gcgctcgacgg aggtgcagct gttggagtc tggggaggct tggtagagcc tgggggggtcc 60
ctgctgtctct cctgtgcagc ctccggattc acctttagta attatcagat ggcgtgggtc 120
cgccaggctc caggggaagg tctagagtgg gtctcaagta ttactagtga ggggtggttcg 180
acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct cccgcgacaa ttccaagaac 240
acactgtatc tgcaaatgaa cagcctgcgt gccgaggaca ccgcggtata ttactgtgcg 300
aaaccgggta agaattttga ctactggggt caggggaacc tggtcaccgt ctctgtgctaa 360
taaggatcc 369

```

5

<210> 84  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

10

<400> 84

```

cgcagctgcc tccacgtcga caacctcaga cccctccga accatgtcgg accccccagg 60
gacgcagaga ggacacgtcg gaggcctaag tggaaatcat taatagtcta ccgcacccag 120
gcggtccgag gtcccttccc agatctcacc cagagttcat aatgatcact cccaccaagc 180
tgtatgatgc gtctgaggca cttcccggcc aagtggtaga gggcgctggt aaggttcttg 240
tgtgacatag acgtttactt gtcggacgca cggctcctgt ggcgccatat aatgacacgc 300
tttggcccat tcttaaaact gatgaccca gtcccttggg accagtggca gagcacgatt 360
attcctagg 369

```

15

<210> 85  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

20

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (120)..(121)  
<223> X corresponde al codon de terminación en la secuencia codificante

25

<400> 85



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

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

Ser Asn Tyr Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
35 40 45

Glu Trp Val Ser Ser Ile Thr Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala  
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro Gly Lys Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Cys Xaa Xaa Gly Ser  
115 120

<210> 86  
<211> 33  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
<223> cebador PCR directo de DOM8-24

<400> 86  
agtgcgtcga cggaggtgca gctgttgag tct 33

<210> 87  
<211> 42  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
<223> Cebador PCR inverso de DOM8-24

<400> 87  
aaaggatcct tattagcacg agacggtgac caggggtccc tg 42

<210> 88  
<211> 241  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 88

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

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

Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Leu Pro His Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr  
50 55 60

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

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

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Asp Pro Leu Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Glu Val Gln  
115 120 125

Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg  
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gln Met Ala  
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile  
165 170 175

Thr Ser Glu Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg  
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met  
195 200 205

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Pro  
210 215 220

Gly Lys Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
225 230 235 240

Ser

<210> 89  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 89

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ala Val Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

10

<210> 90  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

15

<220>  
 <223> Cebador PCR de VH-5'-NotI  
 <400> 90  
 gtatgtctgg cgccgcgaga ggtgcagctg ttggagtctg ggggaggctt g 51

20

<210> 91  
 <211> 35  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Cebador PCR de VH-NO-XhoI

<400> 91  
 tagaattctt attagctgga gacggtgacc aggggt 35

30

<210> 92  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

35

<220>  
 <223> Cebador de secuenciación del facto alfa

<400> 92

# ES 2 442 455 T3

|    |                                                                    |     |  |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|--|
|    | tactattgcc agcattgctg c                                            | 21  |  |
|    | <210> 93                                                           |     |  |
|    | <211> 21                                                           |     |  |
| 5  | <212> ADN                                                          |     |  |
|    | <213> Artificial                                                   |     |  |
|    | <220>                                                              |     |  |
|    | <223> Cebador inverso de AOX1                                      |     |  |
| 10 | <400> 93                                                           |     |  |
|    | gcaaatggca ttctgacatc c                                            | 21  |  |
|    | <210> 94                                                           |     |  |
| 15 | <211> 348                                                          |     |  |
|    | <212> ADN                                                          |     |  |
|    | <213> Homo sapiens                                                 |     |  |
|    | <400> 94                                                           |     |  |
| 20 | gaggtgcagc tgttgagatc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc  | 60  |  |
|    | tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gattatgaga tgatgtgggt ccgccaggct  | 120 |  |
|    | ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attacttcgg atggtatttc tacatactac  | 180 |  |
|    | gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc ttccgcgaca attccaagaa cacgctgtat | 240 |  |
|    | ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaagtggg  | 300 |  |
|    | aggttttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc               | 348 |  |
|    | <210> 95                                                           |     |  |
|    | <211> 348                                                          |     |  |
| 25 | <212> ADN                                                          |     |  |
|    | <213> Homo sapiens                                                 |     |  |
|    | <400> 95                                                           |     |  |
|    | ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag   | 60  |  |
|    | aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaga ctaatactct actacacca ggcggtccga   | 120 |  |
|    | gggcccttcc cagatctcac ccagagttga taatgaagcc taccataaag atgtatgatg  | 180 |  |
|    | cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag aaggcgctgt taaggttctt gtgogacata  | 240 |  |
|    | gacgtttact tgtcggaagc acggctccta tggcgccata taatgacacg cttttcaccc  | 300 |  |
| 30 | tccaaaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg               | 348 |  |
|    | <210> 96                                                           |     |  |
|    | <211> 348                                                          |     |  |
| 35 | <212> ADN                                                          |     |  |
|    | <213> Homo sapiens                                                 |     |  |
|    | <400> 96                                                           |     |  |

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat aattatgaga tgacgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attacgagtg atgggtacttc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacctaat 300  
 ccgccgtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 97  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 97

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacta ttaatactct actgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtecccttc cagatctcac ccagagtaga taatgtcac taccatgaag ctgtatgatg 180  
 cgtctgagggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttggatta 300  
 ggcgsgaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 98  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 98

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat gggtatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attacgagtg atgggtacgag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 ctgcgttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 99  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 99

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacta cccatactct accgcacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taatgctcac taccatgtct atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggtctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcccc 300  
 gacgcaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 100  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 100

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tectgtgcag cctccggatt cacctttaat ttgtatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attactagtg atgggtgttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctggg 300  
 gtgatttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 101  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 101

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatta aacatactct actgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taatgatcac taccacaaag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggtctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgcaccc 300  
 cactaaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 102  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 102

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtttattgat acgtcgtttag agtgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggggtccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
  
gaagatttag ctacgtacta ctgtcaacag tattgggttc ttcctctgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 103  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 103

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg cccgttcagt caaataacta tgcagcaatc tcaccatagt cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagatacta cccagggtaa acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaatc gatgcatgat gacagttgtc ataaccaag aaggagactg caagccgggt 300  
ccctggttcc accttttagtt tgcc 324

<210> 104  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 104

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggg ttagtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttatt gcttatgata tgagttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatgg attgatgagt ggggtctgca gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgog tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaagacg 300  
cctgaggagt ttgactactg gggtcaggga accctggtca ccgtctcgag c 351

<210> 105  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 105

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aatcatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaataa cgaatactat actcaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagtacc taactactca cccagacgt ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttttctgc 300  
 ggactcctca aactgatgac ccaggtccct tgggaccagt ggcagagctc g 351

<210> 106  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 106

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttgt gattatgaga tgagttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggg attgatggtg agggttctga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 aggagttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 107  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 107

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacca ctaatactct actcaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtccc taactaccac tcccaagact atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttggcccc 300  
 tcctcaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 108  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 108



# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttagg ttgtatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggg attgatattt tgggttcgag gacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagatctg 300  
 tcgtggcagg gttttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 109  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 109

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatcc aacatactct accgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtecccttc cagatctcac ccagagtccc taactataaa acccaagctc ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttctagac 300  
 agcaccgtcc caaaactgat gaccccagtc ccttggggacc agtggcagag ctcg 354

<210> 110  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 110

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct tattattcga tgtattgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg atttcgcctt ttggttgggg tacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagga cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatggg 300  
 gagacgagtg gtccgatttc tgagaatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 111  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 111

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaga ataataagct acataaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtagc taaagcggaa aaccaacccc atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttcct gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttataccc 300  
 ctctgctcac caggctaaag actcttaaaa ctgatgaccc cagtccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 112  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 112

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tctgtgagc cctccgatt caccttttgg tcttatgata tgacgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcatct attatggctt cgggtgatga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatgggat 300  
 cgggattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 113  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 113

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaacc agaatactat actgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taataccgaa gccactact atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttcct gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttacccta 300  
 gccctaaaac tgatgacccc agtccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 114  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 114

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gagtatgtta tgcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaact atttctccta ttggtctgac tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaatttcct 300  
 ttgattattc ttcttgattt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 115  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 115

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ctcatacaat acagcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagttga taaagaggat aaccagactg atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccgcc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgcgggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ccttaaagga 300  
 aactaataag aaggactaaa actgatgacc ccagtcctt gggaccagtg gcagagctcg 360

<210> 116  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 116

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ctggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttatg gagtatgcga tgatttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaatt atttctccgc ttggtttgtc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcag 300  
 gattcgtctg atagtcagta taogaatttt gactactggg gtcagggaa cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 117  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 117

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg gaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatac ctcatacgct actaaacca ggcggtccga 120  
 ggtecccttc cagatctcac ccagagttaa taaagaggcg aaccaaacag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttatagtc 300  
 ctaagcagac tatcagtcac atgcttaaaa ctgatgaccc cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 118  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 118

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gattatggga tgggggtgggc ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attggctctc tgggtctttg gacatactac 180  
 gcagactccg cgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tggcgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatctccg 300  
 cttgaggggtt tgattacgaa ttttgactac tgggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360  
 agc 363

<210> 119  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 119

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ctaataccct accccaccg ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagttaa taaccaggag acccagaaac ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggg gcttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttagaggg 300  
 gaactcccaa actaatgctt aaaactgatg accccagtcc cttgggacca gtggcagagc 360  
 tcg 363

<210> 120  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 120

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct gagtatgata tgacgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcatat attagttctg atggttattc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacccgat 300  
 gggagtcgcg gggagtttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 121  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 121

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaagga ctcatactat actgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagtata taatcaagac taccaataag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcgta 300  
 ccctcaggcg ccctcaaact gatgaccca gtcccttggg accagtggca gagctcg 357

<210> 122  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 122

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cccctttccg cagtatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaatg attacttctg atggtcttga tacatattac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacctgag 300  
 cctctttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 123  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 123

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa ggggaaaggc gtcatagtct accgcaccca ggcgggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagttac taatgaagac taccagaact atgtataatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttggaactc 300  
 ggagaaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 124  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 124

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg gggtatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggt attagttcgg agggctcttac tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaattgggg 300  
 cgtagggtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 125  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 125

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaagc ccaatagctc accgaaccca ggcgggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtcca taatcaagcc tccagaatg atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttaacccc 300  
 gcatccaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 126  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 126

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg aattatgaga tggggtgggc ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagtt atttctgagt ggggttattc tacatactac 180  
 gcagactccg cgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacttgtg 300  
 ggtgggactc agtatgagtt tgactactgg ggtcagggaa ccttggtcac cgtctcgagc 360

<210> 127  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 127

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacgc ttaatactct accccaccg ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtcaa taaagactca cccaataag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggg gcttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgaacac 300  
 ccacctgag tcatactcaa actgatgacc ccagtcctt gggaccagtg gcagagctcg 360

<210> 128  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 128

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttcat aattatgaga tgtcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttcttcgg gtggttcttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 gttaagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 129  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 129

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaagta ttaatactct acagcaccca ggcggtccga 120  
gggcccttcc cagatctcac ccagagttca taaagaagcc caccaagaag atgtatgatg 180  
cgtctgagggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcccc 300  
caattcaaac tgatgacccc agtccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 130  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 130

gaggtgcagc tgttgagtc cgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg ctgtatgaga tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gtctagagt ggtctcaagt attacgggtg atggtatttc gacatactac 180  
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaggaa cacgctgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctggg 300  
aggaagtgtg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 131  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 131

ctccacgtcg acaacctcag gccccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaccc gacatactct actgcaccca ggcggtccga 120  
gggcccttcc cagatctcac ccagagttca taatgccac taccataaag ctgtatgatg 180  
cgtctgagggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggctctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttcgaccc 300  
tccttcaaac tgatgacccc agtccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 132  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 132



gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
tctgtgcag cctccggatt cacctttagt aattatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attactagtg agggtggttc gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
aagaattttg actactgggg tcaggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 133  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 133

ctccacgtcg acaacctcag acccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatca ttaatagtct accgcaccca ggcggtccga 120  
ggctcccttc cagatctcac ccagagtcca taatgatcac tcccaccaag ctgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccgcc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgtgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggtcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccca 300  
ttcttaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 134  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 134

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
tctgtgcag cctccggatt cacctttgat aattatgaga tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcaact attacgtcgc agggtagtag tacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
cgttcttttg actactgggg tcaggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 135  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 135

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacta ttaatactct actgcaccca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagatctcac ccagagtga taatgcagcg tcccatgac atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacta 300  
gcaagaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 136  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 136

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt agttatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatct attacgtcgg atggtggtac tacatactac 180  
gcagactccg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
aagacgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 137  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 137

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaagca tcaatactct actgaaccca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagacctcac ccagagtaga taatgcagcc taccaccatg atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacta 300  
ttctgcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 138  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 138

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat ttgtatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attactagtg atggtgtttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccggat 300  
 tctccgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 139  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 139

ctccaagtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatta aacatactct actgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taatgatcac taccaaaaag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccta 300  
 agaggcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 140  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 140

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg cattatgata tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attagtata atggtaatgg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 cgtgattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 141  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 141

# ES 2 442 455 T3

```
ctccacgtcg acaacctcag accccctcog aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaccc gtaatactat accgaaccca ggcggtccga 120
gggcccttcc cagatctcac ccagagttag taatcactat taccattacc ctgtatgatg 180
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcccc 300
gcactaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348
```

<210> 142  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 142

```
gagggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttgggt cgttatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcttctg atgggtggggg gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300
cgggcgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348
```

<210> 143  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 143

```
ctccacgtcg acaacctcag accccctcog aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacca gcaatagtct accgaaccca ggcggtccga 120
gggcccttcc cagatctcac ccagagtaga taaagaagac taccaccccc ctgtatgatg 180
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240
gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttggaccc 300
gcccgcacaa tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348
```

<210> 144  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 144

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag aggtatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctgagtg ggtctcaact atttctgatg atggtgattc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gaaactggat 300  
 aagttgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 145  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 145

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gaccócccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacgc tccatagtct accgaaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagtga taaagactac taccactaag ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgcgggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgaccta 300  
 ttcaacaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 146  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 146

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gaggatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttcggatg atggttcttc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
 ctttattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 147  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 147

# ES 2 442 455 T3

```
ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ctcatagtct accgcaccca ggcggtccga 120
ggtecccttc cagatctcac ccagagttag taaagcctac taccaagaag ctgtatgatg 180
cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacta 300
gaaataaaac tgatgacccc agtccttggg gaccagtggc agagctcg 348
```

<210> 148  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 148

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gtgtatcaga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccaggaaggg gtctagagtg ggtctcattt attgtgcctg ggggtgattt gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaaacgtgg 300
ccggagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348
```

<210> 149  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 149

```
ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc cacatagtct acccaacca ggcggtccga 120
ggtecccttc cagatctcac ccagagtaaa taacacggac cccactaaa ctgtatgatg 180
cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgcacc 300
ggcctcaaac tgatgacccc agtccttggg gaccagtggc agagctcg 348
```

<210> 150  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 150

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gacgattggg gagagtttac attggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaggctcct gatctatttt gcttcctgt tgcaaagtgg ggtcccatcg 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag catcatatgc ttcttctac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 151  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 151

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt ctgctaacc cttcaaatg taaccatggg cgtctttggg 120  
ccctttcggg gatccgagga ctagataaaa cgaagggaca acgtttcacc ccagggtagc 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aaatgagagt ggtagtcgtc agacgttggg 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc gtagtatacg aaggaagatg caagccggtt 300  
ccctggttcc acctttagtt tgcc 324

<210> 152  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 152

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gatagtttat cttggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gcttcctatt tgcaaagtgg ggtcccaaca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttgaga atcctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tgggaatcaa acgg 324

<210> 153  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 153

|    |                                                                            |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg          | 60  |
|    | tagtgaacgg cccgttcagt cacctaacca ctatcaaata gaaccatggg cgtctttggg          | 120 |
|    | ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa cgaaggataa acgtttcacc ccagggttgt          | 180 |
|    | gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttggg          | 240 |
|    | cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc ataaaactct taggacaatg caagccggtt          | 300 |
|    | ccctgggtcc acccttagtt tgcc                                                 | 324 |
| 5  | <210> 154<br><211> 324<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 154 |     |
|    | gacatccaaa tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc           | 60  |
|    | atcaettgcc gggcaagtca gtttattggg gattctttat cttggtacca gcagaaacca          | 120 |
|    | gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt tcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca          | 180 |
|    | cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct           | 240 |
|    | gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatggata ttctattac gttcggccaa           | 300 |
| 10 | gggaccaagg tggaatcaa acgg                                                  | 324 |
| 15 | <210> 155<br><211> 324<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 155 |     |
|    | ctgtaggttt actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg          | 60  |
|    | tagtgaacgg cccgttcagt caaataacca ctaagaaata gaaccatggg cgtctttggg          | 120 |
|    | ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa agaaggtaaa acgtttcacc ccagggtagt          | 180 |
|    | gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttggg          | 240 |
|    | cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atatacctat aaggataatg caagccggtt          | 300 |
| 20 | ccctgggtcc acccttagtt tgcc                                                 | 324 |
| 25 | <210> 156<br><211> 324<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 156 |     |



gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat cataatttag agtggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat agttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcattcta ttctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 157  
<211> 324  
<212> ARN  
<213> Homo sapiens  
<400> 157

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt ectataacta gtattaaatc tcaccatagt cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagatacta tcaaggtaca acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atagtaagat aaggacaatg caagccggtt 300  
ccctggttcc accttttagtt tgcc 324

<210> 158  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 158

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gcagattgag acgaatttag agtggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggttctctggg tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt tgctgtctac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 159  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 159

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt cgtctaaactc tgcttaaate tcaccatagt cgtcttttgg 120  
ccctttcggg gatccgagga ctagatacta ccaaggacca acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atagtatcaa acggacgatg caagccggtt 300  
  
ccctgggtcc acccttagtt tgcc 324

<210> 160  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 160

gacatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattggg aataatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaggctcct gatctatcat gggtcctggg tgcaaagtgg ggtcccatcg 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctta ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgatttta atcctactac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 161  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 161

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt cctataacca ttattaaate tcaccatggg cgtcttttgg 120  
ccctttcggg gatccgagga ctagatagta ccaggacca acgtttcacc ccagggtagc 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagaat ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atactaaaat taggatgatg caagccggtt 300  
ccctgggtcc acccttagtt tgcc 324

<210> 162  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 162

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ctgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat ggtctgttat ggtgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg ggggtccgggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aaggcttttg agccttttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 163  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 163

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct gacacagtgg 60  
tagtgaacgg cccgttcagt cttataacta ccagacaata ccaccatagt cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagatacgc cccaggccca acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc ttccgaaaac tcggaaaatg caagccgggt 300  
ccctgggtcc acctttagtt tgcc 324

<210> 164  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 164

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tctgtgacag cctccggatt cacccttaag gcgtatgata tgggttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag attgggaggg atggttcttt tacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctcgt 300  
cggtatgcta tttttacttt tgatcgggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 165  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 165

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaattc cgcatactat acccaaccca ggcgggtccga 120  
ggtcccttcc cagatctcac ccagagtgtc taaccctccc taccaagaaa atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggagca 300  
gccatacgat aaaaatgaaa actagcccca gtcccttggg accagtggca gagctcg 357

<210> 166  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 166

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttttt gagtatgaga tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attgcgaatg atggttcgac tacatactac 180  
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
cggcagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 167  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 167

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaaa ctcatactct actgcaccca ggcgggtccga 120  
ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taacgcttac taccaagctg atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacta 300  
gccgtcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 168  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 168

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tctgtgcag cctccggatt cacctttggt ccgtatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcatcg attgttggtg atggtctgga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccggat 300  
 cgggtttttg actactgggg tcaggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 169  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 169

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacca ggcatactct actgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtagc taacaaccac taccagacct atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccgcc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccta 300  
 gcccaaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 170  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 170

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tctgtgcag cctccggatt cacctttgct tcttatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcatcg attggtagt atggtgggcc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac tccgcggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
 agggcttttg actactgggg tcaggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 171  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 171

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacga agaatactct accgcaccca ggcggtccga 120  
ggccccctcc cagatctcac ccagagtagc taaccatcac taccaccgg ctgtatgatg 180  
cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg aggcgccata taatgacacg ctttgacta 300  
tcccgaacac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 172  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 172

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacccttacg tcttatgaga tggggtgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attgagccta ctggtattac gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cagcgtgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctcat 300  
tttactgagc ttggttttga ctactggggg cagggaaccc tggtcaccgt ctgcagc 357

<210> 173  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 173

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatgc agaatactct accccaccca ggcggtccga 120  
ggccccctcc cagatctcac ccagagtaga taactcggat gaccataatg ctgtatgatg 180  
cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgagta 300  
aaatgactcg aacaaaaact gatgacccca gtcccttggg accagtggca gagctcg 357

<210> 174  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 174

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tctctgtcag cctccggatt caccttttgt aattatgcga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaaag attggggcgc agggctcttca tacatactac 180  
 gcaggctccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagacg 300  
 acgatggatt atgagaggtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 175  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 175

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacca ttaatacgtc accgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtttc taaccccgcg tcccagaagt atgtatgatg 180  
 cgtccgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgtctgc 300  
 tgctacctaa tactctccaa actgatgacc ccagtcctt gggaccagtg gcagagctcg 360

<210> 176  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 176

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tctctgtcag cctccggatt cacctttgag ttgtatgcta tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggt attggtgctg tgggtgagac tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagaggct 300  
 aataatcttt ctgataatct tgtgtttgac tactgggggtc aggggaaccct ggtcaccgtc 360  
 tcgagc 366

<210> 177  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 177

# ES 2 442 455 T3

ctccacgctcg acaacctcag acccctctcg aaccatgctg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc aacatacgat accgcacca ggcgggccga 120  
ggctcccttc cagatctcac ccagagtcca taaccacgac acccactctg atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttctccga 300  
ttattagaaa gactattaga acacaaactg atgaccccag tcccttgga ccagtggcag 360  
agctcg 366

<210> 178  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 178

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcaac 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gattcggttaa gttggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatctt gggtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag totgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatttgcata ctcttcgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 179  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 179

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt cacctaacce ctaagcaatt caaccatggg cgtctttggg 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa ccaaggataa acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaaac gatgcatgat gacagttgtc ataaacgtat gaggaagctg caagccgggt 300  
ccctggttcc acctttagtt tgcc 324

<210> 180  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 180



gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gattcggttaa gttggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatctt gggtcctatt tgcaaatgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgatta ctctactac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 181  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 181

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg cccgttcagt cacctaacc ctaagcaatt caaccatggt cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa ccaaggataa acgttttacc ccagggtagt 180  
gcaaagtca cgtcacctag accctgtcta aagtgaaggt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atatactaata gaggatgatg caagccggtt 300  
ccctgggttc acctttagtt tgcc 324

<210> 182  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 182

gacgtccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gattcggttaa gttggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatctt gggtcctatt tgcaaatgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgagtg ctcttctac gttcggccaa 300  
,gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 183  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 183

# ES 2 442 455 T3

ctgcaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg cccgttcagt cacctaaccc ctaagcaatt caaccatggg cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa ccaaggataa acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc atatactcac gaggaagatg caagccggtt 300  
ccctggttcc acctttagtt tgcc 324

<210> 184  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 184

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gattcggtta gttgggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatctt gggttcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattctg ctacgtacta ctgtcaacag tatcagtatg ttccctctac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acag 324

<210> 185  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 185

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg cccgttcagt cacctaaccc ctaagcaatt caaccatggg cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataaaa ccaaggataa acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaagac gatgcatgat gacagttgtc atagtcatac aaggaagatg caagccggtt 300  
ccctggttcc acctttagtt tgtc 324

<210> 186  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 186

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gcctattgtt gatgagttag attggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagt gcaagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcatcag tgggtctactt atcctacgac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaattaa acgg 324

<210> 187  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 187

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
 tagtgaacgg ccggttcagt cggataacaa ctactcaatc taaccatggt cgtctttggt 120  
 ccctttcggg gattcgagga ctagatacga cgcaggtaaa acgtttcacc ccagggtagt 180  
 gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
 cttctaaaac gatgcatgat gacagtagtc accagatgaa taggatgctg caagccggtt 300  
 ccctgggttc acctttaatt tgcc 324

<210> 188  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 188

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggatattggg tctgcgttaa ggtggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg ggttcggatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagt gcaagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acgcagtatt ttctacgac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 189  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 189

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatccact ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt cctataaacc agacgcaatt ccaccatagt cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataaac ccaaggctaa acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc tgcgtcataa aaggatgctg caagccggtt 300  
ccctgggtcc acctttagt tgc 324

<210> 190  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 190

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggcgatttat ggggggttac ggtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg gagtccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcctcct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtttatcata agccttttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 191  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 191

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
tagtgaacgg ccggttcagt ccgctaaata cccccaatg ccaccatggg cgtctttggt 120  
ccctttcggg gattcgagga ctagataacc ctcaggtaca acgtttcacc ccagggtagt 180  
gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttagga 240  
cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc caaatagtat tcggaaaatg caagccggtt 300  
ccctgggtcc acctttagt tgc 324

<210> 192  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 192

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttacg gcgtatagga tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgg atttcgcctt ctggttcggg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaactttg 300  
 acggattcgc cgtcggggca ttatgagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 193  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 193

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatgc cgcataatcct accgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtacc taaagcggaa gaccaagccc ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccgcc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgcgggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg cttttgaaac 300  
 tgcctaagcg gcagccccgt aataactcaa ctgatgaccc cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 194  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 194

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg cggatagaga tgggggtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgg attactgtct aggggtcttg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca actccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatatctt 300  
 actgatttta gtagtgggca tcaggagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 195  
 <211> 369  
 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 195

ctccacgctcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacgc gccatactct accccaccca ggcgggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtgcc taatgacgag tcccagaacc ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt tgaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttatagaa 300  
 tgactaaaat catcaccgt agtcctcaaa ctgatgaccc cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 196  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 196

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat gattatacta tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgg attcatggga ctggtggtea gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggcgc gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctttg 300  
 gctgatagga gtgggggggt tggtgagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 197  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 197

ctccacgctcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatta ctaatatgat acccaaccca ggcgggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtacc taagtaccct gaccaccagt ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttcgaaac 300  
 cgactatcct cccccccca acaactcaaa ctgatgaccc cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 198  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 198

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gagtatgata tgtattgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatgg attgatactg atggtgggga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggt 300  
 ctgaagtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 199  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 199

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gaaccccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaga ctcatactat acataaccga ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtacc taactatgac taccaccctt atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccgcc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacca 300  
 gacttcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 200  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 200

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gtttatacta tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcaacg attgatgagt ctggtcgtga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggt 300  
 gtttggtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 201  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 201

# ES 2 442 455 T3

|    |                                                                            |     |
|----|----------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag           | 60  |
|    | aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc caaatatgat accgcaccca ggcggtccga          | 120 |
|    | ggtecccttc cagacctcac ccagagttgc taactactca gaccagcact atgtatgatg          | 180 |
|    | cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata          | 240 |
|    | gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacca          | 300 |
|    | caaaccaaac tgatgacccc agtccttgg gaccagtggc agagctcg                        | 348 |
| 5  | <210> 202<br><211> 372<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 202 |     |
|    | gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggg ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc          | 60  |
|    | tcctgtgcag cctccggatt cacctttctg gattatgcga tgggttgggt ccgccaggct          | 120 |
|    | ccaggaagg gtctggagtg ggtctcaact atttctccga tgggtatggg tacatactac           | 180 |
|    | gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat          | 240 |
|    | ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgagt          | 300 |
|    | gctatttcgt ttacttctga tatttetaat tttgactact ggggtcaggg aacctgggtc          | 360 |
| 10 | accgtctcga gc                                                              | 372 |
| 15 | <210> 203<br><211> 372<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 203 |     |
|    | ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag           | 60  |
|    | aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaagac ctaatacgct acccaaccca ggcggtccga          | 120 |
|    | ggtecccttc cagacctcac ccagagttga taaagaggct acccataccc atgtatgatg          | 180 |
|    | cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata          | 240 |
|    | gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttagctca          | 300 |
|    | cgataaagca aatgaagact ataaagatta aaactgatga cccagtcctt ttgggaccag          | 360 |
| 20 | tggcagagct cg                                                              | 372 |
| 25 | <210> 204<br><211> 360<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens<br><br><400> 204 |     |



# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gcttatgcta tgacgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatat attagtccga atgggtacggc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaatatgtg 300  
 gggatgcgtt ggaattcttt tgactactgg ggtcagggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 205  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 205

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacga cgaatacgat actgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtata taatcaggct taccatgcg ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggtcctg tggcgccata taatgacacg ccttatacac 300  
 ccctacgcaa ccttaagaaa actgatgacc ccagtccctt gggaccagtg gcagagctcg 360

<210> 206  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 206

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg agttatgaga tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attacgagtc ttggtacttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
 aggaagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 207  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 207

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaagc tcaatactct accgaacca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagatctcac ccagagtaga taatgtcag aaccatgaag atgtatgatg 180  
cgtctgagge acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccca 300  
tccttcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 208  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 208

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagge ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat gagtatgaga tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attactagtg agggtagtgg gacatactac 180  
gcagactccg taaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctaata 300  
ggtaagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 209  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 209

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatta ctcatactct actgcacca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagatctcac ccagagttgc taatgatcac tcccatcacc ctgtatgatg 180  
cgtctgagge atttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggatta 300  
ccattcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 210  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 210

# ES 2 442 455 T3

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gattatgaga tgttgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaact attactagtg agggtcattc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300  
 acttcgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 211  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 211

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaga ctaatactct acaacaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagttga taatgatcac tccagtaag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggegcata taatgacacg ctttggaccc 300  
 tgaagcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 212  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 212

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt gattatgaga tgagttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgattctg atggtagttt tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
 gtgaagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 213  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 213

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatca ctaatactct actcaacca ggcggtccga 120  
gggtcccttcc cagatctcac ccagagttgc taactaagac taccatcaaa atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccca 300  
cacttcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 214  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 214

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tctgtgcag cctccggatt cacctttaag gattatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcttcta ctggtcagtc tacatactac 180  
gcagactccg tgaaggggcg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
aataagtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 215  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 215

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatc ctaatactct actgaacca ggcggtccga 120  
gggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taaagaagat gaccagtcag atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggccca 300  
ttattcaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 216  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 216

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttctt gattatggta tggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagct atttcgectc ttggtcttag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagagccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagagggtg 300  
 aggggtgggta ggggtgttca tcctccgaag ttgactact ggggtcaggg aaccttggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 217  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 217

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaagaa ctaataccat accgaaccca ggcgggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtcca taaagcggag aaccagaatc atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttctcggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttctccac 300  
 tcccacccat cccacaagt aggaggcttc aaactgatga cccagtcctc ttgggaccag 360  
 tggcagagct cg 372

<210> 218  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 218

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag aattatgcta tgtcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgctccgc tgggtgttcc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaaagaag 300  
 gttggggcgt ggctgcagtc gcggagtttt gactactggg gtcaggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 219  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 219

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ttaatacgat acagcaccca ggcggtccga 120  
ggtcaccttc cagatctcac ccagagttgc taacgaggcg acccacaagg ctgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttttcttc 300  
caaccccgca ccgacgtcag cgcctcaaaa ctgatgacct cagtcccttg ggaccagtgg 360  
cagagctcg 369

<210> 220  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 220

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gggtatccta tgcgtgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attagtcctt tgggtcctga tacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgcaca attccaagaa cacgtgttat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaactgttg 300  
atgggggagt atttgaattc taggacgttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
gtctcgagc 369

<210> 221  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 221

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ccaataggat acagcaccca ggcggtccga 120  
ggtcaccttc cagatctcac ccagagttga taatcaggaa acccaggact atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttgacaac 300  
taccctca taaacttaag atcctgcaaa ctgatgacct cagtcccttg ggaccagtgg 360  
cagagctcg 369

<210> 222  
<211> 362  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 222

tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc tcctgtgcag 60  
 cctccggatt cacctttgag gcgtatccta tgtcgtgggt ccgccaggct ccaggaag 120  
 gtctagagtg ggtctcaagt atttcccctc ttggtttgtg gacatactac gcagactccg 180  
 tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga 240  
 acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacttagt gctggggcgg 300  
 agactcatgt ttatcggctt tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc accgtctcga 360  
 gc 362

<210> 223  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 223

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc cgcataggat acagcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagttca taaaggggag aaccaaacac ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgaatca 300  
 cgaccccgcc tctgagtaca aatagccgaa aaactgatga cccagtcctt ttgggaccag 360  
 tggcagagct cg 372

<210> 224  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 224

gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct aagtatgata tgtcttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaaggg gtctagagtg ggtctcaact attctggagg atggtctgac tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 cgtttgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 225  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 225

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaaga ttcatactat acagaacca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagatctcac ccagagttga taagacctcc taccagactg atgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggtctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcccc 300  
gcaaacaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 226  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 226

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg gattatccta tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg gtctggagtg ggtctcaact attctgtctc cgggtacgga gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctgag 300  
aaggattttg actactgggg tcaggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 227  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 227

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaaagc ctaataggat actgcacca ggcggtccga 120  
ggtccttcc cagacctcac ccagagttga taagacagag gcccatgcct ctgtatgatg 180  
cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggtctt gtgcgacata 240  
gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttcgactc 300  
ttcctaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 228  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 228



gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctcgggatt cacctttttg cagtatccga tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact atttctctctg ttggtttgac tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaattgttt 300  
 gaggggtcga ggattcagcg tgatgtgggt ttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 229  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 229

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacaogtc ggagccctaa gtggaaaaac gtcataaggt acccaaccca ggcggtccga 120  
 ggtecccttc cagatctcac ccagagtga taaagaggac aaccaaactg atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttaacaaa 300  
 ctccccagct cctaagtcgc actacaccca aaactgatga cccagtcctc ttgggaccag 360  
 tggcagagct cg 372

<210> 230  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 230

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctcgggatt cacctttgag gagtatggta tggcggtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact atttctccgc tgggtatttc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacatgct 300  
 acgtctcagg agtctttgcg gtcttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgctc 360  
 tcgagc 366

<210> 231  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 231

# ES 2 442 455 T3

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag  | 60  |
|    | aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc ctcataccat accgcaccca ggcggtccga | 120 |
|    | ggcccttcc cagatctcac ccagagttga taaagaggcg acccataaag ctgtatgatg  | 180 |
|    | cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata | 240 |
|    | gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgtacga | 300 |
|    | tgcagagtcc tcagaaacgc cagaaaactg atgaccccag tcccttggga ccagtggcag | 360 |
|    | agctcg                                                            | 366 |
| 5  | <210> 232<br><211> 348<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens         |     |
| 10 | <400> 232                                                         |     |
|    | gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc | 60  |
|    | tctgtgcag cctccggatt cacctttgag aggtatcaga tggcggtgggt ccgccaggct | 120 |
|    | ccggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagttctg atggtggggg gacatactac | 180 |
|    | gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat | 240 |
|    | ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggt | 300 |
|    | catcggtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc              | 348 |
| 15 | <210> 233<br><211> 348<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens         |     |
|    | <400> 233                                                         |     |
|    | ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag  | 60  |
|    | aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc tccatagtct accgcaccca ggcggtccga | 120 |
|    | ggcccttcc cagatctcac ccagagttgc taatcaagac taccacccc ctgtatgatg   | 180 |
|    | cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata | 240 |
|    | gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggacca | 300 |
| 20 | gtagccaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg              | 348 |
| 25 | <210> 234<br><211> 348<br><212> ADN<br><213> Homo sapiens         |     |
|    | <400> 234                                                         |     |

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt cgttatcaga tggcttgggt cgcgcaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcttctg atggtggggg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgtct 300  
 cgtcggtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 235  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 235

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaacca gcaatagtct accgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtaga taaagaagac taccaccccc ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttggcaga 300  
 gcagccaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 236  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 236

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtt cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag ttgtatccga tggcgtgggt cgcgcaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatcg atttctccgg ttggttttct gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagggcat 300  
 gaggggtcgt atactccgcg gtcggctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 237  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 237

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gaccccccaa ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaactc aacataggct accgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagtagc taaagaggcc aaccaaaaga ctgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctccta tggcgccata taatgacacg ctttcccgta 300  
 ctccccagca tatgaggcgc cagccgaaaa ctgatgacct cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 238  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 238

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tectgtgcag cctccggatt cacctttgtg gcgtatccta tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaact attgcgcctc tgggtggtaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacggccg 300  
 gaggggctgc agattgattc tcagaatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 239  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 239

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gaccccccaa ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacac cgcataaggat accgcaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagacctcac ccagagttga taacgcggag acccaccatt atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttgcgggc 300  
 ctccccgacg tctaactaag agtcttaaaa ctgatgacct cagtcccttg ggaccagtgg 360  
 cagagctcg 369

<210> 240  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 240

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg ttgtatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attgattctt ctggtagtga tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctgag 300  
 cgtgattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 241  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 241

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aaccatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaacgc aacatagtct accgaacca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtagc taactaagaa gaccatcact atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgtcggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacaag ctttggactc 300  
 gcaactaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 242  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 242

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg cagtaccaga tggcttgggc ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgcgtcgg atgggtgttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagttggg 300  
 cgtgattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 243  
 <211> 348  
 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 243

# ES 2 442 455 T3

ctccacgtcg acaacctcag accccctcog aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatcc gtcattgtct accgaacccg ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagttag taacgcagcc taccacaaag atgtatgatg 180  
 cgtctgaggc acttcccggc caagtggtag agggcgctgt taagggtctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgcgggacgc acggctcctg tggcgccata taatgacacg ctttcaacca 300  
 gcactaaaac tgatgacccc agtcccttgg gaccagtggc agagctcg 348

<210> 244  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 244

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gcctattggt cctgatttac tgtggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag acgtccatth tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattgggctt ttctgtgac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 245  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 245

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
 tagtgaacgg cccgttcagt cggataacca ggactaaatg acaccatggt cgtctttggt 120  
 ccctttcggg gattcgagga ctagatagtc tgcaggtaaa acgtttcacc ccagggtagt 180  
 gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
 cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc ataaccggaa aaggacactg caagccgggt 300  
 ccctgggtcc acctttagtt tgcc 324

<210> 246  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 246

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Met Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 247

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

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

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

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

Tyr Tyr Ser Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg His Ser Thr Pro Ala  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 248

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

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

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

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

Tyr Gly Val Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Lys Ala Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105



# ES 2 442 455 T3

<210> 249  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 249

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Arg Arg Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

10

<210> 250  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 250

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Pro Met  
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Val Thr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 251

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

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

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

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

Tyr Tyr Gly Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Gln Glu Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 252

# ES 2 442 455 T3

<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5 <400> 252

```

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Leu Ser Phe Pro Ser
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

<210> 253  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10

<400> 253

15

```

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

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

```

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

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

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

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

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

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

<210> 254  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 254

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Leu Gly Leu Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val  
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

# ES 2 442 455 T3

<210> 255  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 255

```

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Pro Thr Gly Leu Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Phe Lys Arg Ser Gly Lys Thr Asp Asp Thr Asn Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

```

10

<210> 256  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 256

```

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

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

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

```

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

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

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

Ala Lys Gln Asp Arg Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 257  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 257

5

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

10

<210> 258  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

15

<400> 258

```

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

```

5

<210> 259  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 259

# ES 2 442 455 T3

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

Ala Lys Val Leu Gly Arg His Phe Asp Pro Leu Leu Pro Ser Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 260

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260



# ES 2 442 455 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Thr Ser Ser Gly Glu Leu Gln Leu Val Glu Asp Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys His Ser  
20 25 30

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

Tyr His Arg Ser Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Arg His Arg Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 262  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 262

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ala Leu Phe Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 263  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 263

```

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

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

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

Tyr His Arg Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asp Arg Pro Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

10

<210> 264  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 264

```

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80 |
| Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Val | Arg | Ala | Val | Pro | Tyr |    |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |    |
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |     |    |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |    |

<210> 265  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 265

```

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Arg Phe Ser Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

<210> 266  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 266

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ala Arg Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 267  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 267

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn His Arg  
20 25 30

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

Tyr His Arg Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Val Arg Pro Asn  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 268  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 268

```

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

<210> 269  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 269

```

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ala Val Arg Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

# ES 2 442 455 T3

<210> 270  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 270

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

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

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

Tyr His Arg Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Tyr Arg Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

10

<210> 271  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 271

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Pro Met  
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ser Ile Arg Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 272  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 272

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Pro Tyr Thr Ser Arg His Asn Ser Leu Gly His Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 273  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 273

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



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

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

Ser Ser Ile Gly Pro Val Gly Met Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Tyr Gly Gly Thr Ser Gly Arg His Asn Thr Lys Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 274  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 274

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

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

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

Ser Val Ile Ser Pro Leu Gly Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Trp Thr Gly Gly Ser Gly Ile Leu Asn Ser Ser Phe Asp Tyr

5

10

# ES 2 442 455 T3

100

105

110

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

<210> 275  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 275

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Val Ser Asn Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Ala Val Thr Trp Trp Leu Leu Arg His Asn Asp Asn Leu Gly Phe  
100 105 110

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

<210> 276  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 276

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ile Ser Tyr Lys  
20 25 30

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 277  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 277

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

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

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

Ser Ser Ile Asn Pro Met Gly Tyr Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys His Gly Val Gly Lys Gly Thr Lys Pro His Asn Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

5

10

<210> 278  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 278

```

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

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

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

Ser Glu Ile Ser Gly Ser Gly Phe Pro Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Leu His Asp Lys Thr Gln His His Gln Glu Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

```

10

<210> 279  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 279

```

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

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

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

Ser Leu Ile Ser Pro Ser Gly Val Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

```

ES 2 442 455 T3

50

55

60

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

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

Ala Lys Gly Asp Glu Ser Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 280

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

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

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

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

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

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

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

Ala Glu Arg Met Pro Gly Tyr Phe Pro Gly Phe Ala Arg Gln Phe Asp  
100 105 110

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

<210> 281

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

# ES 2 442 455 T3

<400> 281

```

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Lys Arg Val Ser Ser Ser Val Asn Ala Pro Tyr Glu Phe Asp
 100 105 110

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

```

5 <210> 282  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 282

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

<210> 283  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 283

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

<210> 284  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 284

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



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

<210> 285  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 285

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 286  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 286

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 287  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 287

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Gly Ile Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 288

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

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

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

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

Ser Gly Ile Val Asp Asp Gly Leu Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Asn  
115

<210> 289  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 289

```

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

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

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

Ser Ser Ile Gly Pro Leu Gly Ala Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Leu Pro Ala Gly Thr Ser Ser His Ser Val Asp Phe Asp Tyr
100 105 110

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

```

10

<210> 290  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 290

```

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

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

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

```

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 291  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 291

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Leu Thr Asp Gln His Val Ile Glu Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 292  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 292

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Phe Trp Gly Met Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

5 <210> 293  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 &lt;400&gt; 293

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

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

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

Ser Ser Ile Gly Pro Ile Gly Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

# ES 2 442 455 T3

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

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

Ala Glu Met Lys Ser Pro Tyr Lys Pro Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 294

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Thr His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 295

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

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

<210> 296  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 296

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



ES 2 442 455 T3

85

90

95-

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 297  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 297

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

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

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

Tyr Phe Ser Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Lys Ile Lys Arg  
100 105

<210> 298  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 298

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

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

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

# ES 2 442 455 T3

Tyr Asp Ser Ser Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Tyr Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 299  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 299

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

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

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

Tyr Asn Ala Ser Trp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Tyr Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 300  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 300

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

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

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

His Tyr Gly Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val His Gln Ala Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 301  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 301

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

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

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

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

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

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Leu Ser Ser Ser Met Pro His  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 302  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 302

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

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

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

Tyr Asp Ser Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

5 <210> 303  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 &lt;400&gt; 303

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Ser Lys Gly Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 304  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 304

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

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

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

Tyr Met Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

10

<210> 305  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 305

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Glu Glu Met  
 20 25 30

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

Tyr Phe Gly Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Thr Arg Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 306  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 306

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

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

Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Lys Leu Pro Ala  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 307  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 307

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Met Asp Asn  
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Lys Leu Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 308  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 308

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 309  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 309

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Asp Glu Asp
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Leu Leu Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

5 <210> 310  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 310

```

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

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

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

Tyr Asn Ala Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Lys Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Thr Asn Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```



<210> 311  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 311

```

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Met Ser Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

10

<210> 312  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 312

```

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

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

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

```

Tyr Ser Ser Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Leu Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 313  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 313

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

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

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

Tyr Asn Ser Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Leu Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 314  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 314

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

# ES 2 442 455 T3

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

<210> 315  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 315

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

# ES 2 442 455 T3

<210> 316  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 316

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

10

<210> 317  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 317

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Val Thr Pro Val  
-85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 318  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 318

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile His Thr Asn  
20 25 30

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

Tyr Asp Gly Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys Arg  
100 105

<210> 319  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 319

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

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

Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Gly Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

&lt;210&gt; 320

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 320

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

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

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

Tyr Asp Gly Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Leu His Pro Val  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

&lt;210&gt; 321

&lt;211&gt; 108

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 321

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

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

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

Tyr Asp Arg Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 322

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Trp Pro Thr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

5

10

<210> 323  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 323

```

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

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

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

 Tyr Leu Ser Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Lys Pro Pro Tyr
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

```

10

<210> 324  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 324

```

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

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

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

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

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

```



# ES 2 442 455 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65  |     | 70  |     | 75  |     | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Arg | Arg | Gln | Ser | Pro | Tyr |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |     |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 325  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 325

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

<210> 326  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 326

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ile | Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Val | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Ala | Ser | Gln | Pro | Ile | Ser | Gly | Gly |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

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

Tyr Ser Thr Ser Met Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 327  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 327

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
20 25 30

Glu Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ile Ile Asp Trp Asp Gly Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Pro Gly Asp Asn Val Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 328  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 328

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Tyr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ala Ile Asp Glu Trp Gly Phe Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys His Trp Glu Phe Thr Ser Asp Thr Ser Arg Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

5

<210> 329

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 329

# ES 2 442 455 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Phe  
 20 25 30  
 Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Asn Asp Gln Gly Ser Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Pro Asp Gln Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 330  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 330

# ES 2 442 455 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr  
 20 25 30  
 Asp Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Arg Ile Ser Pro Gln Gly Gln Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Ile Arg Gly Gln Ser Arg Ile Pro Met Arg Phe Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 115

<210> 331  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 331

# ES 2 442 455 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Glu Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Thr Ile Thr Ser Leu Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Pro Gly Arg Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 332

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

# ES 2 442 455 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Phe Tyr  
 20 25 30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Trp Ile Asp Ala Thr Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Glu Gly Asn Tyr Gly Ser Ser Tyr Thr Met Gly Val Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 333  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 333

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr  
20 25 30

Pro Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Pro Ser Gly Pro Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Tyr Phe Asp Val Ile Pro Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 334

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr



|                                                                 |     |     |     |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|
|                                                                 | 20  |     | 25  |    | 30 |
| Gly Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | 35  | 40  | 45  |    |    |
| Ser Ser Ile Gln Ser Ser Gly Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val | 50  | 55  | 60  |    |    |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |    |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | 85  | 90  | 95  |    |    |
| Ala Lys Arg Ala Asn Ser Arg Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly | 100 | 105 | 110 |    |    |
| Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                                     | 115 |     |     |    |    |

<210> 335  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 335

|                                                                 |     |     |     |    |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|----|
| Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Glu Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | 35  | 40  | 45  |    |
| Ser Ser Ile Thr Ser His Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val | 50  | 55  | 60  |    |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | 85  | 90  | 95  |    |
| Ala Lys Pro Asp Lys Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val | 100 | 105 | 110 |    |

Thr Val Ser Ser  
115

5

<210> 336  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 336

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala His Tyr  
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Arg Leu Gly Asn Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Arg Ala Thr Pro Val Pro Ile Lys Gly Leu Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

10

<210> 337  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 337

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Gly Arg Tyr  
20 25 30

Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

15

Ser Ser Ile Asp Ser Asp Gly Trp Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Gln Pro Asp Ser Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 338  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 338

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Ser Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Arg Gly Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Trp Arg Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 339  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 339

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Asp Gly Tyr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Met Thr Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

```

5 <210> 340  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 340

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gln Met Tyr
 20 25 30

Pro Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Met Ile Glu Pro Ala Gly Asp Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Tyr Gln Glu Gln Pro Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 341  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 341

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr  
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Thr Ile Leu Ser Asp Gly Thr Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ala Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 342  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 342

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Leu Tyr  
 20 25 30

Pro Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Asp Ala Gly Gly His Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Trp Trp Asp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 343  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 343

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
 20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Asn Arg Ser Gly Met Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

# ES 2 442 455 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Glu Gly His Gln Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 344  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 344

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Ala Asn Gly Ile Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Gly Gly Val Trp Arg Trp Gly Thr Gly His Lys Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 345  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 345

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Gln Tyr  
20 25 30

Asp Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gln Asn Gly Thr Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Thr Gly Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 346

<211> 123 .

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr  
20 25 30

Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Arg Ile Asn Trp Gln Gly Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Ala Gly Phe Gly His Tyr Val Asp Gly Leu Gly Phe Asp Tyr

5

10



100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 347  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 347

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr  
20 25 30

Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Asp Met Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Pro Gly Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 348  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 348

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Lys Tyr  
20 25 30

Lys Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Pro Lys Gly His Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Arg Pro Met Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 349

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Arg Tyr  
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Arg Pro Arg Gly Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Trp Arg Arg Glu Gly Tyr Thr Gly Ser Lys Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 350  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 350

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Arg Tyr
 20 25 30

Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Trp Pro Arg Gly Gln Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Asn Ser Arg Tyr Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

```

10

<210> 351  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

15

<400> 351

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Arg Pro Asn Gly Thr Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

```

# ES 2 442 455 T3

50

55

60

Lys Gly Arg Phe-Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Arg Ser Ser Ala His Leu Gln Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 352

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Gly Arg His Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Lys Gly Ser Thr Tyr Pro Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 353

<211> 118

<212> PRT 169

<213> Homo sapiens

# ES 2 442 455 T3

<400> 353

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr  
20 25 30

Glu Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Glu Pro Phe Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Val Tyr Pro Gln Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

5 <210> 354  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <400> 354

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
                     20                      25                      30  
 Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 Ser Ser Ile Arg Pro Asp Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Glu Val Tyr Ser Ser Cys Ala Met Cys Thr Pro Leu Leu Phe Asp  
                     100                      105                      110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                     115                      120

<210> 355  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 355

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Arg Tyr  
20 25 30

Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Asp Ile Gly Pro Arg Gly Phe Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Val Gly Arg Gly Gln Arg Asp Thr Ser Gln Pro Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 356

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Leu | Arg | Leu |
|     | 20  | Ser | Cys |
|     |     | Ala | Ala |
|     |     | 25  | Ser |
|     |     | Gly | Phe |
|     |     | Thr | Phe |
|     |     |     | 30  |
|     |     | Ala | Ser |
|     |     |     | Tyr |
| Gln | Met | Ala | Trp |
|     | 35  | Val | Arg |
|     |     | Gln | Ala |
|     |     | 40  | Pro |
|     |     | Gly | Lys |
|     |     | Gly | Leu |
|     |     |     | 45  |
|     |     | Glu | Trp |
|     |     |     | Val |
| Ser | Gly | Ile | Thr |
|     | 50  | Ser | Gly |
|     |     | Gly | Leu |
|     |     | 55  | Ser |
|     |     | Thr | Tyr |
|     |     |     | 60  |
|     |     | Tyr | Ala |
|     |     |     | Asp |
|     |     |     | Ser |
|     |     |     | Val |
| Lys | Gly | Arg | Phe |
|     | 65  | Thr | Ile |
|     |     | 70  | Ser |
|     |     | Arg | Asp |
|     |     | Asn | Ser |
|     |     | 75  | Lys |
|     |     | Asn | Thr |
|     |     |     | Leu |
|     |     |     | 80  |
|     |     |     | Tyr |
| Leu | Gln | Met | Asn |
|     |     | 85  | Ser |
|     |     | Leu | Arg |
|     |     | Ala | Glu |
|     |     |     | 90  |
|     |     | Asp | Thr |
|     |     |     | Ala |
|     |     |     | Val |
|     |     |     | Tyr |
|     |     |     | 95  |
|     |     |     | Tyr |
|     |     |     | Cys |
| Ala | Lys | Pro | Gly |
|     |     | 100 | Arg |
|     |     | Gly | Phe |
|     |     | Asp | Tyr |
|     |     | 105 | Trp |
|     |     | Gly | Gln |
|     |     | Gly | Thr |
|     |     |     | 110 |
|     |     |     | Leu |
|     |     |     | Val |
| Thr | Val | Ser | Ser |
|     |     | 115 |     |

<210> 357  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 357

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ala | Ser | Tyr |
|     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Glu | Met | Thr | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|     | 35  |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Ser | Gly | Ile | Ser | Ser | Asp | Gly | Leu | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
|     | 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |



Ala Lys Pro Gly Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 358  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 358

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Lys Tyr  
20 25 30

Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Gly Ile Glu Pro Leu Gly Asp Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Glu Ala Ser Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 359  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 359

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Glu Tyr  
20 25 30

Glu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Asn Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Pro Gly Lys Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 360  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 360

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr  
20 25 30

Glu Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Arg Gln Gly Phe Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Lys Asp Leu Glu Arg Asp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 361

<211> 348  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

5 <400> 361

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgag cagtaigata tgaggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaaagg gtctagagtg ggtctcatgg attgatgagg cgggtcatga gacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaggaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggatg 300
gatgggtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348
```

<210> 362  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

10

<400> 362

15

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattggg gatgctttat tttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat tcttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcggtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cggcatagta ctctgtctac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324
```

<210> 363  
<211> 300  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

20

<400> 363

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat gagtctttta tgtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatggg gtgtcttatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag cgggtggaagg ctctttttac gttcggccaa 300
```

25

<210> 364  
<211> 324 175  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

30

<400> 364

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgttacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggagattgtg gaggatttat attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccg ctaagctcct gatctatggt gcgtcctggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acgcgtaggc gtccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 365  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 365

gacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat cctatgttaa ggtggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acgcgtggtga ctccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 366  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 366

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gtcgatttcg gatgcgttat ttggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaggctcct gatctattat ggttcogttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cgttttcagg agcctgtgac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 367  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 367

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtccgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gcagattagt gatgagttaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gtgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tggttgagtt ttccttcgac gtttggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgg 324

<210> 368  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 368

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgtt gattatccga tgggttgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttctacgg ggggttttcc gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgagg 300  
tattattatc ttagtcagat taagaatttt gactactggg gtcagggaac cctgggtcacc 360  
gtctcgagc 369

<210> 369  
<211> 360  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 369

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly  
1 5 10 15  
Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr  
20 25 30  
Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
35 40 45  
Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr  
50 55 60  
Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Thr  
65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Gly Ala Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr  
85 90 95

Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Cys Thr Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys  
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala  
115 120 125

Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys  
130 135 140

Thr Cys Ala Ala Gly Thr Ala Thr Thr Thr Cys Gly Cys Cys Thr Cys  
145 150 155 160

Thr Thr Gly Gly Thr Cys Thr Thr Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Ala  
165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly  
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala  
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys  
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr  
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys  
245 250 255

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys  
260 265 270

Cys Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr  
275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Cys Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Cys  
290 295 300

Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr  
305 310 315 320

Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly

335

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly  
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala  
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys  
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr  
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys  
245 250 255

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys  
260 265 270

Cys Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr  
275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Thr Thr Thr Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala  
290 295 300

Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Ala  
305 310 315 320

Thr Ala Cys Thr Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys  
325 330 335

Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys  
340 345 350

Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly  
355 360 365

Cys

<210> 371  
<211> 348  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 371

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Thr Gly Gly



|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr | 20  | 25  | 30  |
| Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly | 35  | 40  | 45  |
| Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr | 50  | 55  | 60  |
| Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Thr | 65  | 70  | 75  |
| Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Thr | 85  | 90  | 95  |
| Gly Ala Thr Ala Thr Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys | 100 | 105 | 110 |
| Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala | 115 | 120 | 125 |
| Gly Gly Gly Thr Cys Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys | 130 | 135 | 140 |
| Thr Cys Ala Ala Cys Gly Ala Thr Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly | 145 | 150 | 155 |
| Ala Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Ala | 165 | 170 | 175 |
| Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly | 180 | 185 | 190 |
| Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala | 195 | 200 | 205 |
| Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys | 210 | 215 | 220 |
| Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr | 225 | 230 | 235 |
| Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys | 245 | 250 | 255 |

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys  
260 265 270

Cys Gly Cys Gly Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr  
275 280 285

Gly Cys Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Cys Gly Thr Cys  
290 295 300

Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly  
305 310 315 320

Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys  
325 330 335

Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Cys  
340 345

<210> 372  
<211> 354  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 372

gaggtgcagc cgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttact gattataaga tgctttgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttctccta gtggtcgttg gacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaagtctt 300  
tttgagggtg gttttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcacogtctc gaggc 354

<210> 373  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 373

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gagtatggta tgagttgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttcgccta ttggtgttac tacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaaatgct 300  
tatgatcgga agtctaattt tgactactgg ggtcagggaa ccctgggtcac cgtctcgagc 360

<210> 374

|    |                                                                     |     |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|
|    | <211> 372                                                           |     |
|    | <212> ADN                                                           |     |
|    | <213> Homo sapiens                                                  |     |
| 5  | <400> 374                                                           |     |
|    | gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc  | 60  |
|    | tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat cggatatgtga tgggtgtgggt ccgccaggct | 120 |
|    | ccagggaagg atctagagtg ggtctcaggt attactccga gtggtaggag gacatactac   | 180 |
|    | gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagga cacgctgtat   | 240 |
|    | ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagtgttg   | 300 |
|    | gggcgtcatt ttgatcctct tctgccttcg tttgactact ggggtcaggg aacctgtgtc   | 360 |
|    | accgtctcga gc                                                       | 372 |
| 10 | <210> 375                                                           |     |
|    | <211> 369                                                           |     |
|    | <212> ADN                                                           |     |
|    | <213> Homo sapiens                                                  |     |
| 15 | <400> 375                                                           |     |
|    | gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc  | 60  |
|    | tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gattatgcta tgagttgggt ccgccaggct   | 120 |
|    | ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attactccgg gtggtttttg gacatactac   | 180 |
|    | gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat   | 240 |
|    | ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaacgtct   | 300 |
|    | agtggggagt tgcagttggg tgaggatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc   | 360 |
|    | gtctcgagc                                                           | 369 |
| 20 | <210> 376                                                           |     |
|    | <211> 324                                                           |     |
|    | <212> ADN                                                           |     |
|    | <213> Homo sapiens                                                  |     |
|    | <400> 376                                                           |     |
|    | gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc    | 60  |
|    | atcacttgcc gagcaagtca gaatattaag cattcgttac ggtggtacca gcagaaacca   | 120 |
|    | gggaaagccc ctaggctcct gatctatcat cggtcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca   | 180 |
|    | cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct  | 240 |
|    | gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gttaggcatc gtccttatac gttcggccaa   | 300 |
| 25 | gggaccaagg tggaatcaa acgg                                           | 324 |
| 30 | <210> 377                                                           |     |
|    | <211> 324                                                           |     |
|    | <212> ADN                                                           |     |
|    | <213> Homo sapiens                                                  |     |

<400> 377

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc  | 60  |
| atcaattgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca | 120 |
| gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cggccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca  | 180 |
| cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct  | 240 |
| gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gttgctttgt ttccctatac gttcggccaa | 300 |
| gggaccaagg tggaatcaa acgg                                         | 324 |

5

<210> 378  
 <211> 324  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

10

<400> 378

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Gly | Ala | Cys | Ala | Thr | Cys | Cys | Ala | Gly | Ala | Thr | Gly | Ala | Cys | Cys | Cys | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ala | Gly | Thr | Cys | Thr | Cys | Cys | Ala | Thr | Cys | Cys | Thr | Cys | Cys | Cys | Thr | 20  | 25  | 30  |    |
| Gly | Thr | Cys | Thr | Gly | Cys | Ala | Thr | Cys | Thr | Gly | Thr | Ala | Gly | Gly | Ala | 35  | 40  | 45  |    |
| Gly | Ala | Cys | Cys | Gly | Thr | Gly | Thr | Cys | Ala | Cys | Cys | Ala | Thr | Cys | Ala | 50  | 55  | 60  |    |
| Cys | Thr | Thr | Gly | Cys | Cys | Gly | Gly | Gly | Cys | Ala | Ala | Gly | Thr | Cys | Ala | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Gly | Cys | Ala | Thr | Ala | Thr | Thr | Gly | Gly | Thr | Cys | Ala | Thr | Cys | Ala | Thr | 85  | 90  | 95  |    |
| Thr | Thr | Ala | Ala | Gly | Gly | Thr | Gly | Gly | Thr | Ala | Cys | Cys | Ala | Gly | Cys | 100 | 105 | 110 |    |
| Ala | Gly | Ala | Ala | Ala | Cys | Cys | Ala | Gly | Gly | Gly | Ala | Ala | Ala | Gly | Cys | 115 | 120 | 125 |    |

Cys Cys Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys  
130 135 140

Thr Ala Thr Cys Ala Thr Ala Gly Gly Thr Cys Cys Cys Ala Thr Thr  
145 150 155 160

Thr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys  
165 170 175

Ala Thr Cys Ala Cys Gly Thr Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys  
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly  
195 200 205

Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
210 215 220

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Cys Thr  
225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Ala Cys Gly Thr  
245 250 255

Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Thr Gly  
260 265 270

Gly Gly Ala Thr Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Ala Thr  
275 280 285

Ala Cys Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala  
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala  
305 310 315 320

Ala Cys Gly Gly

<210> 379  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 379

gacatccaga tgaccagtc cccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
 105  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cggccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgcgggctg tgccttatac gtttggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaattaa acgg 324

<210> 380  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 380

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cggccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gttcggtttt ctccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 381  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 381

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cggccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcttatgcta ggcctgtgac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 382  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 382

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca aagtattaat catagggttat attggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cgggtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaggattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataagggtta ggcctaatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 383  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 383

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatttatcat cgggtccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttattcgt ctctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 384  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 384

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cgggtccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctacaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agggcgggtga ggccttttac gttcggccaa 300  
gggaccaaaag tggaaatcaa acgg 324

<210> 385  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 385

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggctattggg catcggttac gttggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat cgggtccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttattatc gtcctcttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 386  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 386

gacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat cctatgttaa ggtgggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgag gggtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actagtatta ggccttatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 387  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 387

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
tctgtgcag cctccggatt cacctttgag cgttatccta tgacgtgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attcatggtt ctggtagtgc tacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggccg 300  
tatactagtc ggcataatag tcttgggcat tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360  
accgtctcga gc 372

<210> 388  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 388



gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttatg gattatccta tggggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attgggcctg ttggtatgag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatatggg 300  
 gggactagtg gtaggcataa tactaagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 389  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 389

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttact gagtatacta tgagttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagtt atttctctctc ttggttttac gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatggact 300  
 ggtgggagtg gtattttgaa ttcttctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 390  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 390

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt tagggttagc aattacgatt tgacctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtatcaacc attagtgccaa caaacggtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attattgcgc ggcagtgcg 300  
 tgggtggttg tgcgtcataa cgacaacttg gggttttggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 391  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 391

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt tagcattagc tataagaata tggcctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtatcagcc attaaggcgg caaacggtag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attattgcgc gacagggagt 300  
 cagaagaagc ggacctacac gtctgacttt tggggtcagg gaaccctggg caccgtctcg 360  
 agc 363

<210> 392  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 392

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg tcttatacga tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attaatccta tgggttatca gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacatggg 300  
 gtggggaagg gtactaagcc gcataatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 393  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 393

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag ctgtatagga tgtcttgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagag attagtggta gtggttttcc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaagtctg 300  
 catgataaga ctcagcatca tcaggagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 394  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 394

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttatt gagtatccta tgcggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcactt atttctccgt ctggtgtgtt tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggggat 300  
 gagtctagta cttttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 395  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 395

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag cggtatgata tggattgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcaacg attgggagtt cgggttatcc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaaaggatg 300  
 cctggttatt ttctgggtt tgctcggcag ttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 396  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 396

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttgg cggtatgcta tggggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg gtctagagt ggtctcaacg attaatgatg agggtcggga gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaagcgg 300  
 gtgtctagtt ctgtgaatgc tccgtatgag ttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 397  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 397

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg aattatagta tgagttgggt ccgccaggcc 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attgatcgtc ttggtacgca tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa tacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagtgtg 300  
  
 gctgatctta ttgctgggca tgcggagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 398  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 398

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttccg tcgtatgata tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggg atttcgaggt ctggttctat gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ttgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggtt 300  
 gatgcgcatg tttattatat ggagcctttt ttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 399  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 399

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag aggtatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagttctg atggtggggg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
 actgtttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 400  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 400

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacatttccg aagtatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attgatggtg atggttaagtc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaccggat 300  
 cagttttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 401  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 401

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtacag cctccggatt cacctttgcg ggttatcaga tgtcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attactaatg aggggtgtttc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 aagtattttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 402  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 402

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg gagtatgaga tgggtgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatct attacgtcgg atggtctgag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgctgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggt 300  
 attcgttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 403  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 403

# ES 2 442 455 T3

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattatgata tggcttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcaggt attgttgatg atggtcttat gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccggat 300
gttgcttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgaaac 348

```

<210> 404  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 404

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttatt gggtatgcta tggcgtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcaagt attggctcctt tgggtgagac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaattgcct 300
gctggtacga gtagtcatag tgtggatttt gactactggg gtcagggaaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

```

<210> 405  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 405

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg gattatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcatct attactagtg atggtgtttc tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgtcg 300
gttcagtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

```

<210> 406  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 406

# ES 2 442 455 T3

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt aggtatgta tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgg attgaggctg atggtcgtac gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggctt 300
acggatcagc atgttattga gtttgactac tggggtcagg gaacccctggt caccgtctcg 360
agc 363

```

<210> 407  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 407

5

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat ggtatcgta tggggtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attgctccgg atggtaatta tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaattttgg 300
gggatgcagt ttgactactg gggtcaggga accctgggtca ccgtctcgag c 351

```

10

<210> 408  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 408

15

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct tcgtatccga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attggctcta ttggttttac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaaatgaag 300
tcgccttata agccgcagtt tgactactgg ggtcaggga ccctgggtcac cgtctcgagc 360

```

20

<210> 409  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 409

25

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttttg gcttattgga tggtttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttctccgt cgggtacgca tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgtcgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatact 300  
 gagccgggggt tgggttcttt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 410  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 410

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttgc aattatgaga tggggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagtg atttctgagg tgggttctct gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctcat 300  
 gatagttcga ttgggtttga ctactgggggt caggggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 411  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 411

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gatacgtaa cgtggtacca gcagaaacta 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg ggttccgagt tgcaaagtgg ggtccaccca 180  
 cgtttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tgtattagta gtccttgtag gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 412  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 412



gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtttattggt gattctttat cttggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatattt tcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatactt cgcctactac gttcggccga 300  
gggaccaagg tgaaatcaa acgg 324

<210> 413  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 413

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtccgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gactattgag actaatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat tcttccagtc tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat tttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagatttag ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt atcctacgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 414  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 414

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gatgattgat caggatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcgtcctggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt atcctattac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 415  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 415

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gacgatttat acttcgttaa gttggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatccattat ggttccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattctg ctacgtacta ctgtcaacag gttcatcagg ctctacgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 416  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 416

gacatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gattctttag cgtggtacca gcagaagcca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt atttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattctg ctacgtacta ctgtcaactg tctagtagta tgcctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 417  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 417

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggagattgag acgaatttag agtggtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat tctgccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatcaga atcctccgac gttcggccaa 300  
ggaaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 418  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 418

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg aggcagttag ttggtacca gcagaaacca 120..  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg ggcaccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgttttagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtcgaagg gtcctcttac gttcggccat 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 419  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 419

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggggattggt actgatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatatg gggtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag atttattctt ttctatttac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 420  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 420

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggatattgag gagatgttac attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gggtccctgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagttagatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag catcatactc gtccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 421  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 421

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattggg atggatttag agtggtacca gcagatacca 120  
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgat ggcctctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcataagc ttctgcgac gtttggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 422  
<211> 323  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 422

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattatg gataatttag agtggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgag ggcctctggg tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcataagt tgctgtgac gttcggccaa 300  
ggaccaaggg tggaaatcaaa cgg 323

<210> 423  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 423

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gagcaagtca gaatattggg gaggatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaatgccc ctaagctcct gatctatagt ggcctccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattctagtt atcctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 424  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 424

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gccgattgat gaggatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaatgccc ctaagctcct gatctatagt gcgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag actgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatcttc tgccgtgtac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 425  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 425

gacatccaga tgatccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattaat gaggatttag agtggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcttccatgt tgcaaagcgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
aaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatacta atcctactac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 426  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 426

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgag gccgatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat tcttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatatgt cgccgtgtgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 427  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 427

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat agtgatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctatgctcct gatctattct tcgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtc tgccctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 428  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 428

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatatttcg gatgatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat tcgtcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt tgccctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 429  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 429

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgag ggtaatttag agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat tcgtccagtc tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatcctc ttccctacgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 430  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 430

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagtattgat acggatttag agtggatatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gggctctggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctcggtgga ttcctgttac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 431  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 431

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gagtattagt actgatttag agtggatcca gcagaaacta 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcttcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctcggatc tgcctgttac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 432  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 432

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gcctattacg acgtctttag agtggatcca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcgtccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattgggtta cgcctgttac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 433  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 433

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacctgcc gggcaagtca gaatatcat acgaatttag agtgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattcggcta atcctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tgggaatcaa acgg 324

<210> 434  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 434

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattcat acggatttag agtgggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatagtgtgt cgcctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 435  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 435

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gagtattgat aataatttag agtgggtacca gcagaaacca 120  
ggggaagccc ctaagctcct gatctatgat ggggtcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctta ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatcttc atcctgttac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 436  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens  
<400> 436



gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat acgaatttag agtgggtatca gcagaaacca 120  
ggggaagccc ctaagctcct gatctatgat cgttccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgattctt atcctgtgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 437  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 437

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtctattgag tctaatttag agtgggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcgacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgatcagt ggcctacgac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 438  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 438

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcact 60  
atcacttgcc gggcaagtca ggctattggt aatactttac ggtgggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatctt agttccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctgaagaagc ctccttatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 439  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 439

# ES 2 442 455 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gaagattaag aatcgggttag cgtgggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgag gtttccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcggcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aggaggcagt cgccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 440  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 440

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtga ggatattggg gaggagttat tttgggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcgtccacgt tgcaaagtga ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacat 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtttatgagt ggccttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 441  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 441

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gcctatttct ggggggttaa ggtgggtacca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctttattctg ctecttatac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 442  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 442

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat gcgtatgaga tggggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaatt attgattggg atggtaattc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggat accgcgggtat attactgtgc gaaacctggg 300  
 gataatgttg gtatttttga ctactggggg caggggaacc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 443  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 443

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt aattattata tgggtgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagcg attgatgagt ggggttttgc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gaaacattgg 300  
 gagtttacgt ctgatacgtc gcgttttgac tactggggtc aggggaaccct ggtcaccgtc 360  
 tcgagc 366

<210> 444  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 444

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gattttgata tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attaatgac agggttctct gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggac accgcgggtat attactgtgc gaaacgggat 300  
 cagttttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 445  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 445

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt gcttatgata tgatgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcacg attagtcctc agggtcagcg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaattcgt 300  
 gggcagtcgc ggattcctat gaggtttgac tactgggggc agggaacct ggtc 354

<210> 446  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 446

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttacg gattatgaga tgggtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcaacg attactagtt tgggtgagag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300  
 cgtatttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 447  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 447

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct ttttatccta tgatgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagt ggtctcatgg attgatgcta cgggtacgag gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaaggtaat 300  
 tatgggagtt cgtatactat gggggttttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 448  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 448

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat gagtatccga tgtattgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attggtcctt ctgggccgaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatctccg 300  
 tattttgatg ttattcctag ttattttgac tactgggggc aggggaacct ggtcaccgtc 360  
 tcgagc 366

5  
 <210> 449  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

10  
 <400> 449  
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg gattacggta tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attcagtcgt cgggtttgcg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacgggct 300  
 aattctcgta ggggttttga ctactggggt caggggaacc tggtcaccgt ctcgagc 357

15  
 <210> 450  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 450  
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gattatgaga tgatgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attactagtc atggtggggtc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacctgat 300  
 aaggattttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

20  
 <210> 451  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

25  
 <400> 451

# ES 2 442 455 T3

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg cattatccga tgcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagt ggtctcatcg attggtagge tgggtaatcg tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacgtgct 300  
 acgcctgtgc cgattaaggg tttgtttgac tactgggggc agggaaacct ggtcaccgct 360  
 tcgagc 366

<210> 452  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 452

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggact cacctttggg aggtatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagt ggtctcaagt attgattcgg atggttgggt gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccggat 300  
 tcgttgtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 453  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 453

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt caccttttct agttattcta tgggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagt ggtctcagg attaatcggg gtggtactcg tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggttgg 300  
 agggaggggt ttgactactg gggtcaggga accctgggtc ccgtctcgag c 351

<210> 454  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 454

# ES 2 442 455 T3

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttacg cgttatagga tgtcttgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcaggg atttcgaggg atggttatcg gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggatatg 300
actgcgtcgt ttgactactg gggtcagggg accctgggtca ccgtctcgag c 351

```

<210> 455  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 455

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcag atgtatccga tggggtgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaatg attgagccgg ctggtgatct tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcag 300
gagcagcctt ggtttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

```

<210> 456  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 456

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt atgtatgata tgcattgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attttgtctg atggtacgga tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatggg 300
gctatgtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

```

<210> 457  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 457

# ES 2 442 455 T3

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag ttgtatccga tgacgtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcatct attgatgcgg ggggtcatga gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagattgg 300
tgggattatc tgtttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg 354

```

<210> 458  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 458

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg cgggtatccga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcatct attaatcggt cgggtatgcg gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaagggcat 300
caggcgccgt ttgactactg gggtcagggg accctgggtc cgtctcagag c 351

```

<210> 459  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 459

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttacg ggggtatgcta tgtcttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcaact attaatgcga atggtattcg gacatactac 180
gcccactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acggcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggggg 300
gtttggaggt gggggactgg gcataagttt gactactggg gtcaggaac cctggtcacc 360
gtctcagagc 369

```

<210> 460  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 460



# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag cagtatgata tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttcgcaga atggtactaa gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgagg 300  
 actggtaggt. attttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 461  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 461

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg acttatgata tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagg attaattggc aggggtgatcg tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgggg 300  
 tttggtcatt atgttgatgg tcttgggttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 462  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 462

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt gggatatgaga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attactgata tgggtgattc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300  
 actgcgtttg actactgggg tccgggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 463  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 463

# ES 2 442 455 T3

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg aagtataaga tgtggtgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attactccga agggtcattc tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaaggccg 300
atgactccgt ttgactactg gggtcagggg accctggtca ccgtctcgag c 351

```

<210> 464  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 464

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag cggataataa tgccttgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attcgccgcg ggggtgggaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatggcgg 300
cgggaggggt atactggttc taagtgtgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcgagc 366

```

<210> 465  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 465

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag aggtatggta tgacttgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagt atttggccga ggggtcagaa gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggggat 300
agtcggtatg tttttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

```

<210> 466  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 466

# ES 2 442 455 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttact aattatagta tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaact attcgtccta atggtactaa gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacggtcg 300  
 tctgcgcatac ttcagagggtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 467  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 467

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg aattattoga tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attggtcgtc atggtgggag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaagggg 300  
 agtacttata ctaggtttga ctactggggg caggggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 468  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 468

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtacag cctccggatt caccttttcg cattatgaga tgggttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attgagcctt ttggtggtgg gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagtgtat 300  
 cctcaggggtt cttttgacta ctgggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gaggc 354

<210> 469  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 469

# ES 2 442 455 T3

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt aattatacta tggggtgggt ccgtcaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attcggcctg atggttaagat tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaagtttat 300  
 tcttcgtgtg cgatgtgtac tccgcttttg ttgactact ggggtcaggg aaccttggtc 360  
 accgtctcga gc 372

<210> 470  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 470

gagggtgcagc tgttggagtc tggggggggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag cggtattcga tggcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagat attgggccga ggggtttttc gacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagtgggt 300  
 cgtggtcagc gtgatactag tcagccgttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcgagc 369

<210> 471  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 471

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct tcttatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaggg attacttcgg gtggtcttag tacgtactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 aggggttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 472  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 472

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggtgggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct tcttatgaga tgacttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaggg atttcttctg atggtctgtc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgggg 300  
 gtgttgtttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcacccg tctcgagc 348

<210> 473  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 473

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat aagtatttga tgcgtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcaggt attgagcctc tgggtgatgt tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagaggct 300  
 tcgggggatt ttgactactg gggtcaggga accctgggtca ccgtctcgag c 351

<210> 474  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 474

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccgggtt cacctttact gagtatgaga tgccttgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attgataatg tgggtagtag tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300  
 aagctttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcacccg tctcgagc 348

<210> 475  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 475

# ES 2 442 455 T3

gagggtgcagc tggttgagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattatgaga tgtggtgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagcg atttctaggc agggttttgc tacatactac 180  
 gcagactccg tgaaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagatctg 300  
 gagcgggatg attttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg 354

<210> 476  
 <211> 288  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 476

ctccacgtcg acaacctcag accccctccg aacctatgtcg gacccccag ggacgcagag 60  
 aggacacgtc ggaggcctaa gtggaaatcg tcgatacggg actcgaccca ggcggtccga 120  
 ggtcccttcc cagatctcac ccagagtcga taatcaccat caccaccatc gtgtatgatg 180  
 cgtctgaggg acttcccggc caagtggtag agggcactgt taaggttctt gtgcgacata 240  
 gacgtttact tgcgggacgc acggctcctg tggcgccata taatgaca 288

<210> 477  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 477

ctgtaggtct actgggtcag aggtaggagg gacagacgta gacatcctct ggcacagtgg 60  
 tagtgaacgg cccgttcagt ctcgtaatcg tcgataaatt taacctatgg cgtctttggg 120  
 ccctttcggg gattcgagga ctagatacga cgtaggtcaa acgtttcacc ccagggtagt 180  
 gcaaagtcac cgtcacctag accctgtcta aagtgagagt ggtagtcgtc agacgttgga 240  
 cttctaaaac gatgcatgat gacagttgtc tcaatgtcat ggggattatg caagccgggt 300  
 ccctgggttc accttttagtt tgcc 324

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un polipéptido de anticuerpo que comprende un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un síntoma de enfermedad autoinmunitaria, en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es monovalente para unión con CD40L (gp39) y antagoniza una actividad de CD40 o CD40L o de ambos, y en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de un dominio variable sencillo de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 26 con CD40L.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes, rechazo de aloinjerto, trasplante y rechazo de xenoinjertos.
3. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de CD40L con CD40.
4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho polipéptido de anticuerpo consiste en el polipéptido de dominio variable sencillo.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo humano.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un dominio  $V_H$  o  $V_L$ .
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho polipéptido de anticuerpo es humano e inhibe la unión de CD40L con CD40 con una  $CI_{50}$  en el intervalo de 20 pM a 1,5  $\mu$ M.
8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo comprende la secuencia de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEC ID N°: 26.
9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 % homóloga a la SEC ID N°: 26.
10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la SEC ID N°: 26.
11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que la unión de dicho polipéptido de anticuerpo con CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.
12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que el polipéptido de dominio variable sencillo está presente como un homo- o heteromultímero con dominios  $V_H$  o  $V_L$  adicionales, en el que el polipéptido de dominio variable sencillo se une a CD40L independientemente de los dominios  $V_H$  o  $V_L$  adicionales.
14. Un polipéptido de anticuerpo que comprende o consiste en un dominio variable sencillo de anticuerpo que se une de forma específica y monovalente a CD40L, en el que dicho polipéptido inhibe sustancialmente la unión de CD40L con CD40, y en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de un dominio variable sencillo de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 26 a CD40L.
15. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 en el que dicho polipéptido de anticuerpo es humano e inhibe la unión de CD40L con CD40 con una  $CI_{50}$  en el intervalo de 20 pM a 1,5  $\mu$ M.
16. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de CD40 con CD40L, y no agoniza sustancialmente la señalización por CD40.
17. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que la unión de dicho polipéptido de anticuerpo con CD40L no induce sustancialmente fosforilación de JNK en linfocitos T Jurkat.
18. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que la unión de dicho polipéptido de anticuerpo con CD40L no induce sustancialmente secreción de IFN- $\gamma$  por linfocitos T Jurkat coestimulados con anticuerpo anti-CD3.
19. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.

20. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 que es monovalente para unión con CD40L (gp39), en el que la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
21. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que el polipéptido es humano y está ligado a PEG.
- 5 22. El polipéptido de anticuerpo unido a PEG de la reivindicación 21 que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD.
23. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 21 en el que dicho PEG está ligado a dicho anticuerpo en un resto de cisteína o de lisina.
- 10 24. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 21 en el que el tamaño de PEG total es de 20 a 60 kD, inclusive.
25. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 21 que tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.
26. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 21 que tiene una semivida *in vivo* aumentada en relación con la misma composición polipeptídica que carece de polietilenglicol ligado.
- 15 27. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 26 en el que la semivida *ta* de la composición polipeptídica aumenta en el 10 % o más.
28. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 26 en el que la semivida *ta* de la composición polipeptídica está en el intervalo de 0,25 minutos a 12 horas.
- 20 29. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 26 en el que la semivida *t<sub>1/2</sub>* de la composición polipeptídica aumenta en el 10 % o más.
30. El polipéptido de anticuerpo ligado a PEG de la reivindicación 26 en el que la semivida *t<sub>1/2</sub>* está en el intervalo de 12 a 48 horas.
31. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 que es humano y carece de un dominio Fc.
- 25 32. El polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 31 en el que la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
- 30 33. Un polipéptido de la reivindicación 14 o 15, en el que el polipéptido de anticuerpo comprende una o más regiones marco conservadas que comprenden una secuencia de aminoácidos que es la misma que la secuencia de aminoácidos de una región marco conservada correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana, o la secuencia de aminoácidos de una o más de dichas regiones marco conservadas comprende conjuntamente hasta 5 diferencias de aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de dicha región marco conservada correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.
- 35 34. Un polipéptido de la reivindicación 14 o 15, en el que las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 del polipéptido de anticuerpo son las mismas que las secuencias de aminoácidos de las regiones marco conservadas correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4 contienen conjuntamente hasta 10 diferencias de aminoácidos en relación con las secuencias de aminoácidos de las regiones marco conservadas correspondientes codificadas por dicho segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.
- 40 35. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 34, en el que las secuencias de aminoácidos de dichas FW1, FW2 y FW3 del polipéptido de anticuerpo son las mismas que las secuencias de aminoácidos de regiones marco conservadas correspondientes codificadas por segmentos génicos de anticuerpo de línea germinal humana.
36. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 34, en el que dicho segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana se selecciona del grupo que consiste en DP47, DP45, DP48 y DPK9.
- 45 37. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo comprende la secuencia de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEC ID N°: 26.
38. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que el polipéptido de dominio variable sencillo que se une a CD40L comprende la secuencia de la SEC ID N°: 26.
- 50 39. Un polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 en el que el polipéptido de dominio variable sencillo está presente como un homo- o heteromultímero con dominios V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> adicionales, en el que el polipéptido de



dominio variable sencillo se une a CD40L independientemente de los dominios V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> adicionales.

40. Una composición que comprende el polipéptido de anticuerpo de la reivindicación 14 o 15 y un segundo polipéptido de anticuerpo que se une a un ligando distinto de CD40L, en el que dicho polipéptido de anticuerpo que se une a un ligando distinto de CD40L se une a un ligando seleccionado del grupo que consiste en HSA, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ , CD2, CD4, CD8, LFA1, LFA3, VLA4, CD80, B7-1, CD28, CD86, 87-2, CTLA-4, CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula coestimuladora inducible (ICOSL), OX40L, HVEM (mediador de entrada del herpesvirus), UGHT.
41. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprende un polipéptido de anticuerpo monovalente anti-CD40L de una cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15.
42. Un ligando específico doble que comprende un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo de la reivindicación 14 que tiene una especificidad de unión con un primer antígeno y un segundo dominio variable sencillo que tiene una actividad de unión con un segundo antígeno, en el que el primer antígeno es CD40L y el segundo dominio variable sencillo es un antígeno de superficie de célula presentadora de antígenos o un antígeno de superficie de linfocito T.
43. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 42 en el que el antígeno de superficie de célula presentadora de antígenos se selecciona del grupo que consiste en antígenos de superficie de macrófagos activados, antígenos de superficie de linfocitos B activados, antígenos de superficie de rutas de señalización co-estimuladoras y MHC.
44. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el MHC es de clase II.
45. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 44 en el que el MHC de clase II es alfa.
46. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 44 en el que el MHC de clase II es beta.
47. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el antígeno de superficie de célula presentadora de antígenos se selecciona del grupo que consiste en CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula coestimuladora inducible (ICOSL), OX40L, CD80, CD86, HVEM (mediador de entrada del herpesvirus) y LIGHT.
48. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el antígeno de superficie de célula presentadora de antígenos se selecciona del grupo que consiste en CD28, molécula coestimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69 y CD3.
49. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 43 en el que el antígeno de superficie es un antígeno de superficie de gen B7.
50. Un ligando de acuerdo con la reivindicación 49 en el que el antígeno de superficie de gen B7 es B7-2 o B7-1.
51. Un polipéptido de anticuerpo que comprende un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo para tratar o prevenir un síntoma de enfermedad autoinmunitaria, en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es monovalente para unión con CD40L (gp39) y antagoniza una actividad de CD40 o CD40L o ambas, y en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de un dominio variable sencillo de anticuerpo que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 26 con CD40L.
52. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 51 en el que dicha enfermedad autoinmunitarias es una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes, rechazo de aloinjertos, trasplante y rechazo de xenoinjertos.
53. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 o 52 en el que dicho polipéptido de anticuerpo inhibe la unión de CD40L con CD40.
54. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53 en el que dicho polipéptido de anticuerpo consiste en el polipéptido de dominio variable sencillo.
55. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 54 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un polipéptido de dominio variable sencillo de anticuerpo humano.
56. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 55 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo es un dominio V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub>.
57. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 56 en el que dicho polipéptido de anticuerpo es humano e inhibe la unión de CD40L con CD40 con una CI<sub>50</sub> en el intervalo de 20 pM a 1,5  $\mu$ M.

58. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 57 en el que dicho polipéptido de dominio variable sencillo comprende la secuencia de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de SEC ID N°: 26.
- 5 59. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 58 en el que dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos un 80 % homóloga a la SEC ID N°: 26.
60. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 59, en el que dicho polipéptido de anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la SEC ID N°: 26.
- 10 61. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60 en el que la unión de dicho polipéptido de anticuerpo con CD40L no agoniza sustancialmente la actividad de CD40 y/o CD40L.
62. Un polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 61 en el que la presencia de dicho polipéptido de anticuerpo en un ensayo de agregación plaquetaria convencional no da como resultado la agregación de más del 25 % sobre la agregación observada en un ensayo de control negativo.
- 15 63. El polipéptido de anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51 a 62 en el que el polipéptido de dominio variable sencillo está presente como un homo- o heteromultímero con dominios  $V_H$  o  $V_L$  adicionales, en el que el polipéptido de dominio variable sencillo se une a CD40L independientemente de los dominios  $V_H$  o  $V_L$  adicionales.



M 1 2

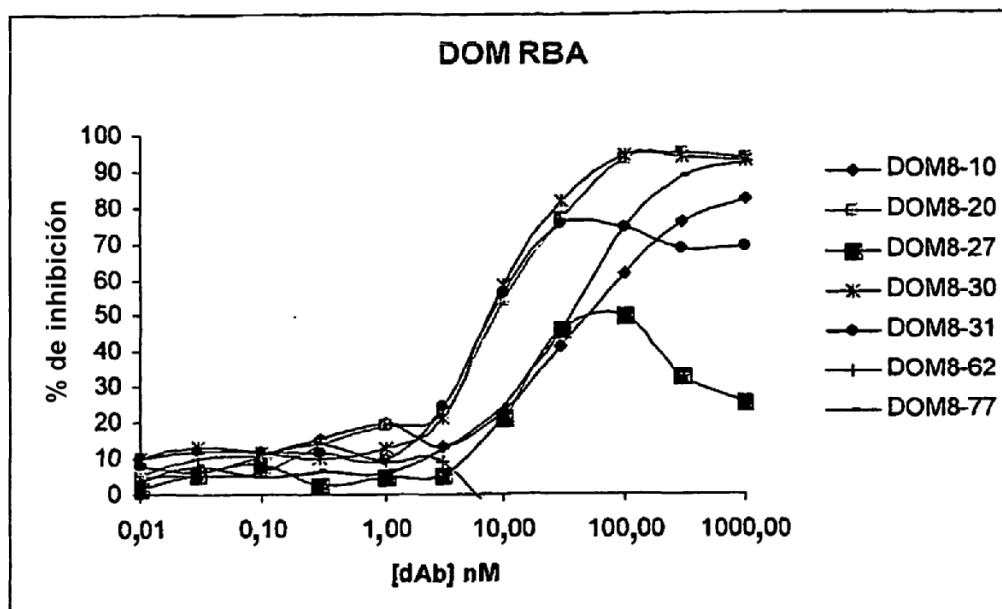
Figura 1a



1 2

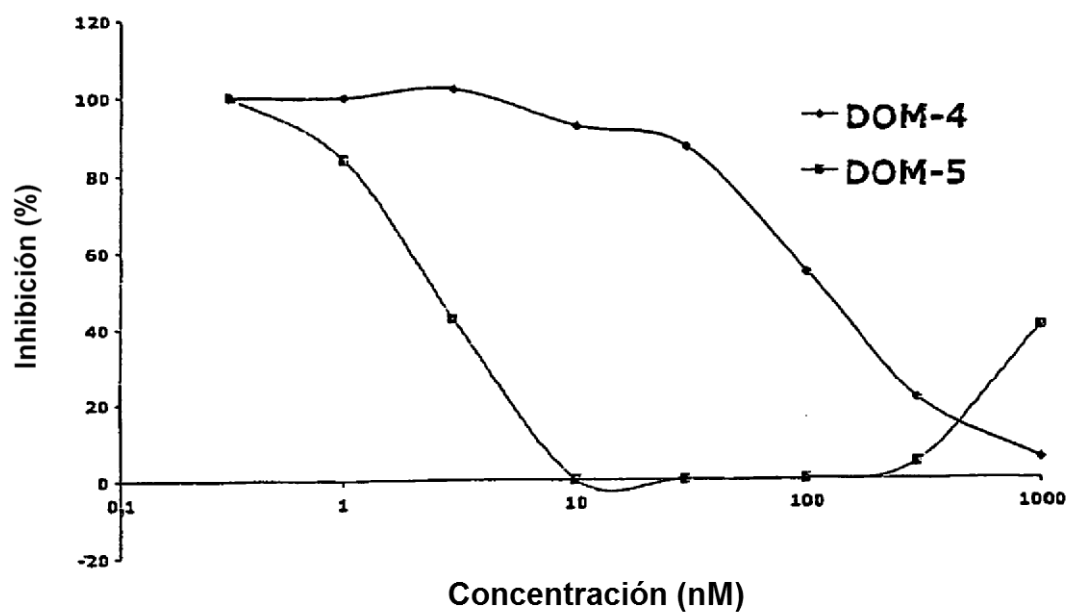
Figura 1b

**Figura 1**



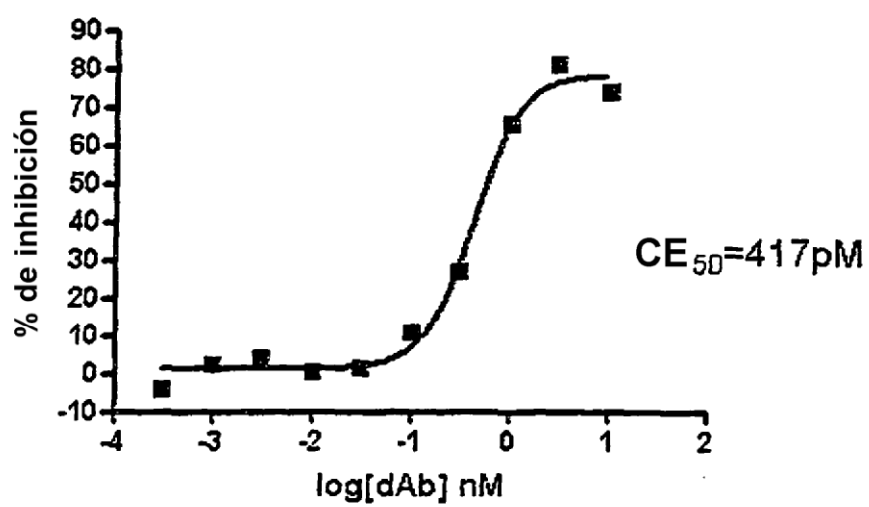
**Figura 2**

### RBA de respuesta a la dosis



**Figura 3**

Curva de respuesta de concentración para DOM8-24



*Figura 4*

```

 E V Q L L E S G G G L V Q P G G
1 GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGG GGG
 CTC CAC GTC GAC AAC CTC AGA CCC CCT CCG AAC CAT GTC GGA CCC CCC

 S L R L S C A A S G F T F S S Y
49 TCC CTG CGT CTC TCC TGT GCA GCC TCC GGA TTC ACC TTT AGC AGC TAT
 AGG GAC GCA GAG AGG ACA CGT CGG AGG CCT AAG TGG AAA TCG TCG ATA
 HCDR1

 A M S W V R Q A P G K G L E W V
97 GCC ATG AGC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGT CTA GAG TGG GTC
 CGG TAC TCG ACC CAG GCG GTC CGA GGT CCC TTC CCA GAT CTC ACC CAG

 S A I S G S G G S T Y Y A D S V
145 TCA GCT ATT AGT GGT AGT GGT GGT AGC ACA TAC TAC GCA GAC TCC GTG
 AGT CGA TAA TCA CCA TCA CCA CCA TCG TGT ATG ATG CGT CTG AGG CAC

 HCDR2

 K G R F T I S R D N S K N T L Y
193 AAG GGC CGG TTC ACC ATC TCC CGT GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT
 TTC CCG GCC AAG TGG TAG AGG GCA CTG TTA AGG TTC TTG TGC GAC ATA

 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C
241 CTG CAA ATG AAC AGC CTG CGT GCC GAG GAC ACC GCG GTA TAT TAC TGT
 GAC GTT TAC TTG TCG GAC GCA CGG CTC CTG TGG CGC CAT ATA ATG ACA

```

**Figura 5**

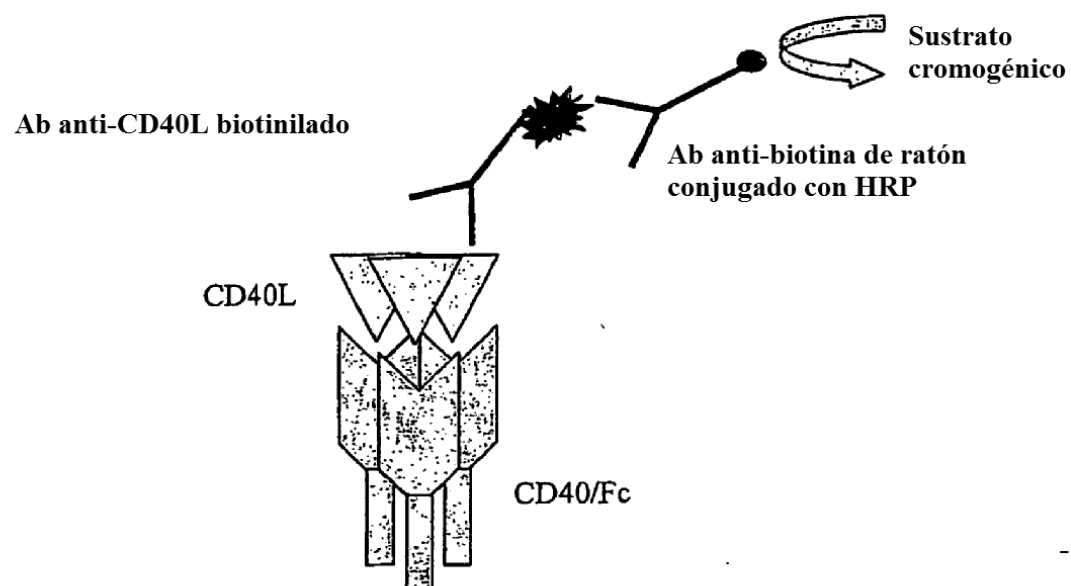
A K S Y G A F D Y W G Q G T L V  
 289 GCG AAA AGT TAT GGT GCT TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC  
 CGC TTT TCA ATA CCA CGA AAA CTG ATG ACC CCG GTC CCT TGG GAC CAG  
 HCDR3  
 T V S S  
 337 ACC GTC TCG AGC  
 TGG CAG AGC TCG

**Figura 5 (continuación)**



D I Q M T Q S P S S L S A S V G  
 1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA  
 CTG TAG GTC TAC TGG GTC AGA GGT AGG AGG GAC AGA CGT AGA CAT CCT  
  
 D R V T I T C R A S Q S I S S Y  
 49 GAC CGT GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG AGC ATT AGC AGC TAT  
 CTG GCA CAG TGG TAG TGA ACG GCC CGT TCA GTC TCG TAA TCG TCG ATA  
 LCDR1  
 L N W Y Q Q K P G K A P K L L I  
 97 TTA AAT TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC  
 AAT TTA ACC ATG GTC GTC TTT GGT CCC TTT CGG GGA TTC GAG GAC TAG  
 Y A A S S L Q S G V P S R F S G  
 145 TAT GCT GCA TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA CGT TTC AGT GGC  
 ATA CGA CGT AGG TCA AAC GTT TCA CCC CAG GGT AGT GCA AAG TCA CCG  
 LCDR2  
 S G S G T D F T L T I S S L Q P  
 193 AGT GGA TCT GGG ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGT CTG CAA CCT  
 TCA CCT AGA CCC TGT CTA AAG TGA GAG TGG TAG TCG TCA GAC GTT GGA  
 E D F A T Y Y C Q Q S Y S T P N  
 241 GAA GAT TTT GCT ACG TAC TAC TGT CAA CAG AGT TAC AGT ACC CCT AAT  
 CTT CTA AAA CGA TGC ATG ATG ACA GTT GTC TCA ATG TCA TGG GGA TTA  
 LCDR3  
 T F G Q G T K V E I K R  
 289 ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG GTG GAA ATC AAA CGG  
 TGC AAG CCG GTT CCC TGG TTC CAC CTT TAG TTT GCC

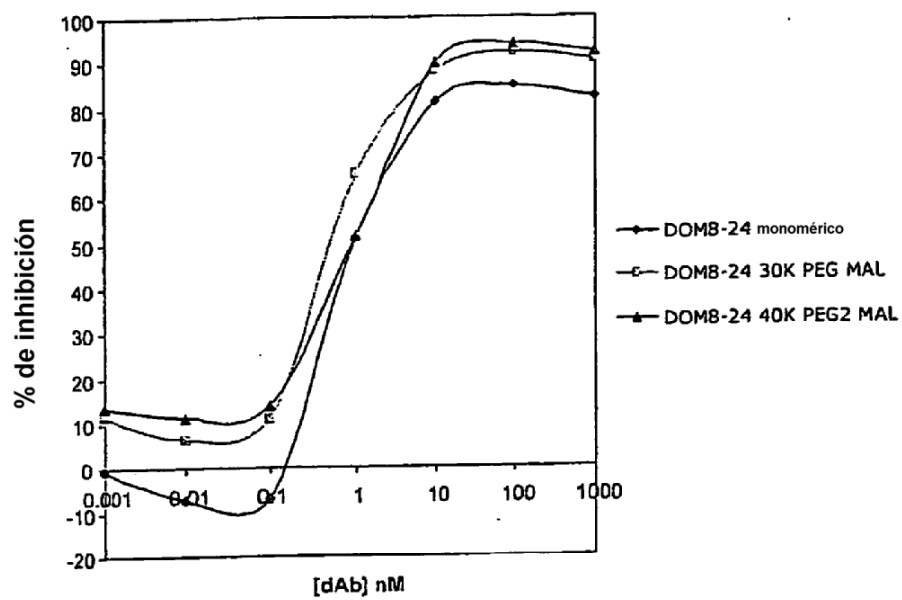
**Figura 6**

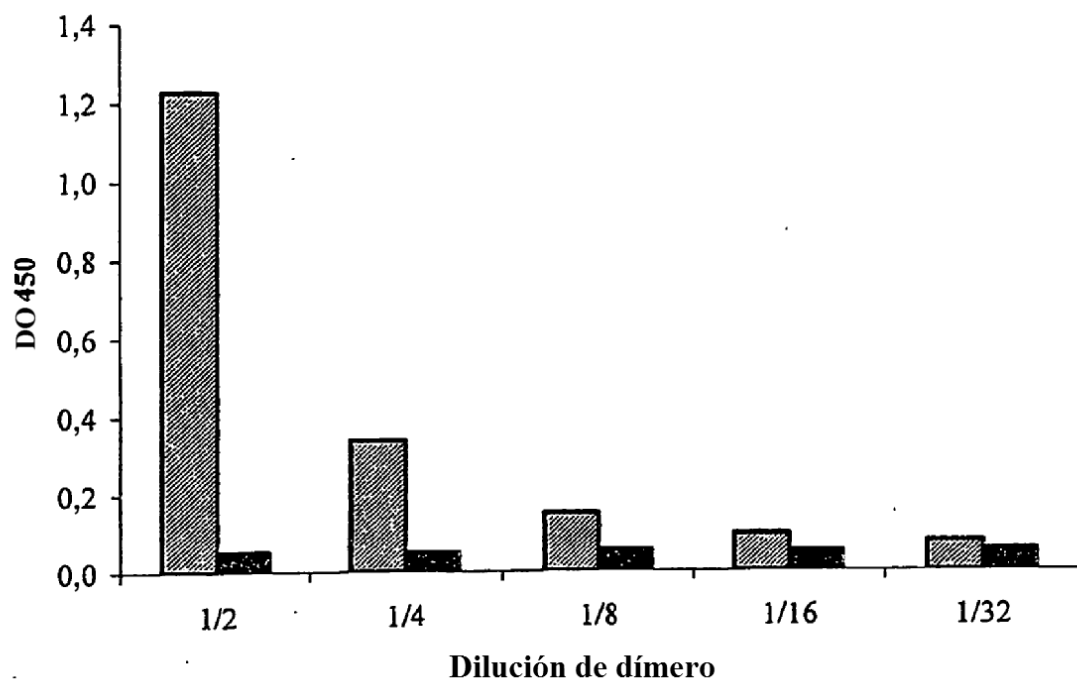


**Figura 7**

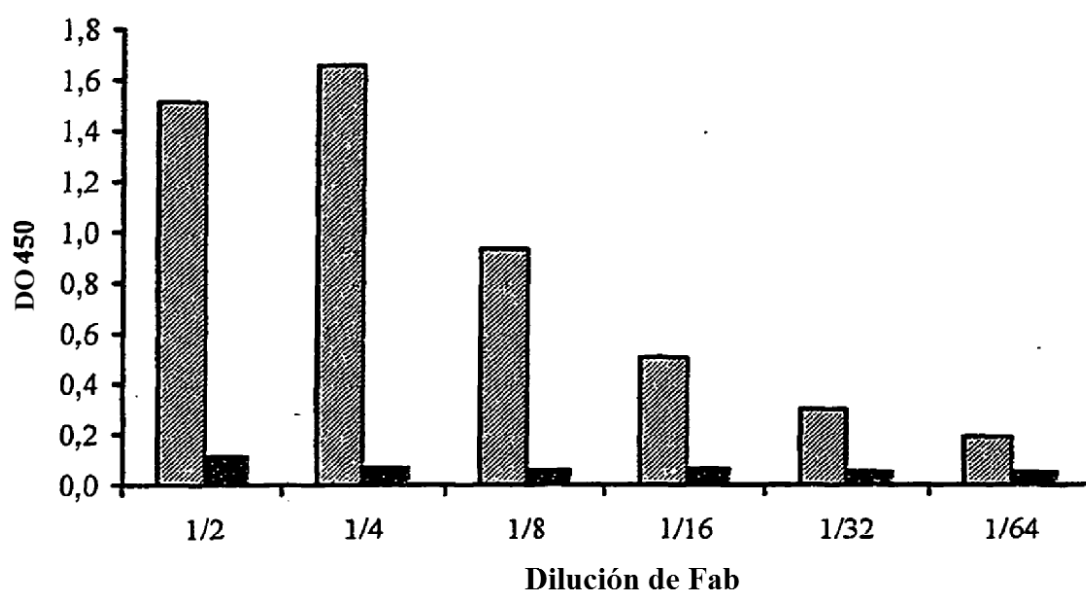
|                             |     |                                                                    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|
|                             | (1) | 1                                                                  | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 66 |
| GASTs                       | (1) | ATGTTGTTTAAATCCCTTTCAAGTTAGCAACCGCTGCTGCTTTTTTGGCTGGCGTCGCAACTGCG  |    |    |    |    |    |    |
| GAS líder de <i>E. coli</i> | (1) | ATGCTGTTTAAAGCCTGAGCAACTGGCGACCGCGGCGGCGTTTTTGGCGGGCGTGGCGACCGCG   |    |    |    |    |    |    |
| GAS líder AT                | (1) | ATGTTATTTAAATCATTATCAAAATTAGCAACCGCAGCAGCATTTTTGCAAGGCGTGGCAACAGCG |    |    |    |    |    |    |

**Figura 8**

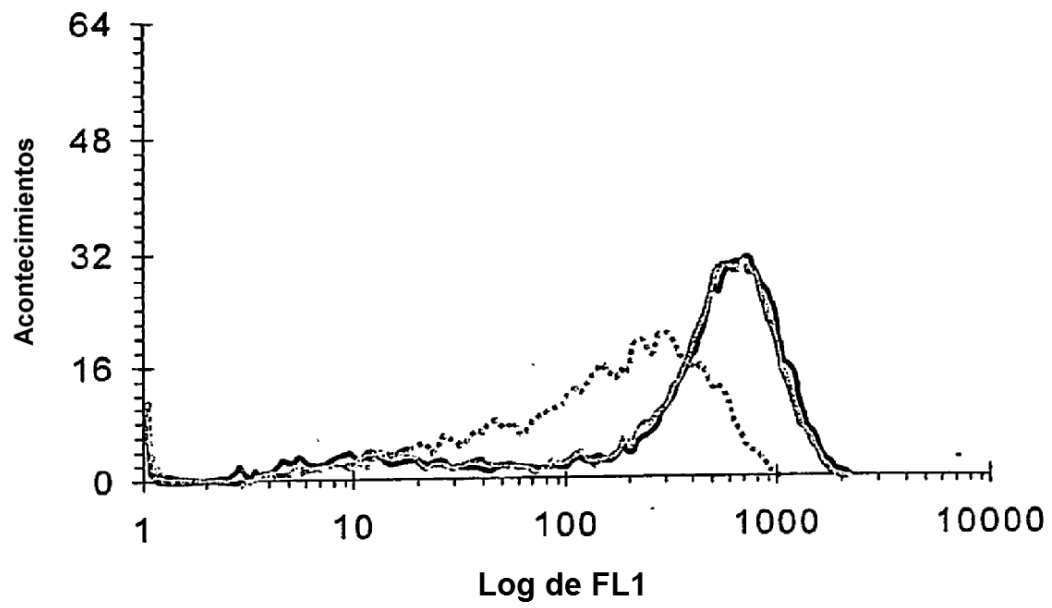
**Figura 9**



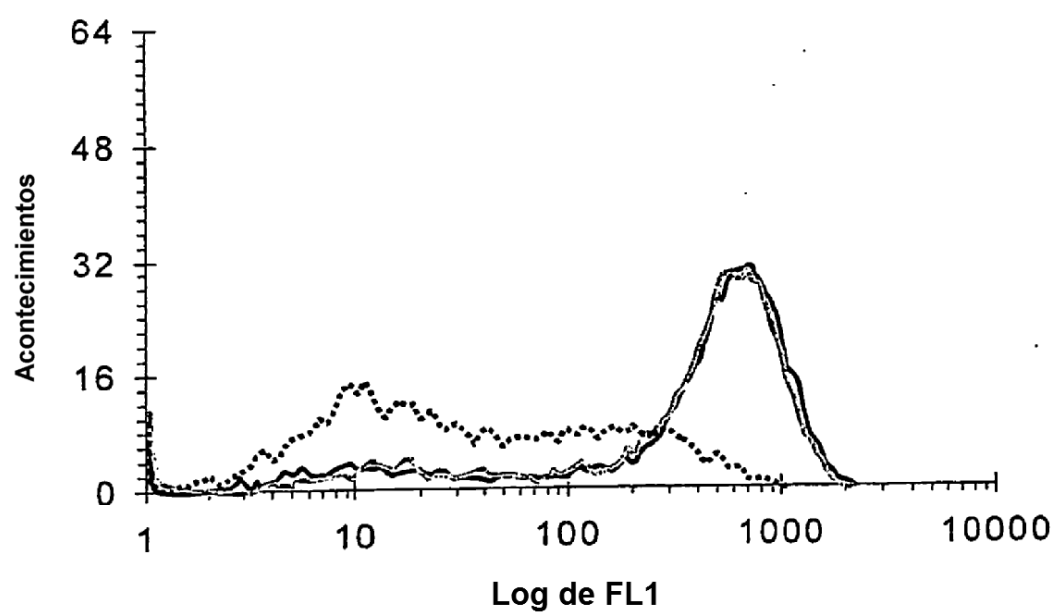
**Figura 10**



**Figura 11**



**Figura 12**



**Figura 13**