

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 792**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008** **E 08832690 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2195026**

54 Título: **Anticuerpos antiesclerostina**

30 Prioridad:

17.09.2007 US 973024 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2014

73 Titular/es:

AMGEN, INC (100.0%)
Patent Operations, M/S 28-2-C One Amgen Center
Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

PADHI, IAN DESMOND y
JANG, GRAHAM RICHARD

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 445 792 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

Anticuerpos antiesclerostina

5 **Campo técnico de la invención**

La invención se refiere en general al uso de anticuerpos antiesclerostina para modular la densidad ósea.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La pérdida de contenido mineral del hueso puede estar provocada por una amplia diversidad de afecciones y puede dar como resultado problemas médicos significativos. Por ejemplo, la osteoporosis es una enfermedad debilitante en seres humanos y se caracteriza por reducciones notables de la masa ósea esquelética y la densidad mineral, deterioro estructural del hueso, incluyendo degradación de la microarquitectura del hueso y aumentos correspondientes de la fragilidad ósea (es decir, reducciones de la fuerza ósea), y susceptibilidad a fractura en individuos aquejados. La osteoporosis en seres humanos generalmente está precedida por osteopenia clínica, una afección hallada en aproximadamente 25 millones de personas en los Estados Unidos. Se ha diagnosticado a otros 7-8 millones de pacientes en los Estados Unidos con osteoporosis clínica. La frecuencia de la osteoporosis en la población humana aumenta con la edad. Entre los caucásicos, la osteoporosis es predominante en mujeres que, en los Estados Unidos, comprenden el 80% del grupo de pacientes con osteoporosis. La mayor fragilidad y susceptibilidad a fractura del hueso esquelético en las personas mayores se agrava por el mayor riesgo de caídas accidentales en esta población. Las caderas, muñecas y vértebras fracturadas están entre las lesiones más comunes asociadas con la osteoporosis. Las fracturas de cadera en particular son extremadamente incómodas y caras para el paciente, y para mujeres se correlacionan con altas tasas de mortalidad y morbilidad.

25 Se reconocen los siguientes documentos:

- 30 • Lowik *et al* (2006) J Musculoskelet Neurobnal Interact, volumen 6: 357, que se refiere a señalización de wnt que está implicada en la acción inhibitoria de esclerostina en formación de hueso estimulada por BMP;
- el documento WO 2006/119107 que se refiere a anticuerpos contra esclerostina; este documento corresponde al documento US 2007/0110747, al que se hace referencia posteriormente.
- 35 • un comunicado de prensa de Amgen del 19 de septiembre de 2006 que se refiere a la presentación de Denosumab y Datos de Anticuerpos de Esclerostina en la Reunión Anual de la Sociedad Americana para la Investigación Mineral y del Hueso; sugiriendo los datos el Potencial para Dirigir las Proteínas Clave, Ligando de RANK y Esclerostina, para Afecciones de Pérdida de Hueso; y
- 40 • Li *et al* (2007) J Bone Mineral Research, 22, Suplemento 1: S65, que se refiere al tratamiento con un anticuerpo antiesclerostina que estimula directamente la formación del hueso de una manera dependiente de dosis en ratas ovariectomizadas con osteopenia establecida.

45 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un anticuerpo antiesclerostina para su uso en un método de para inhibir la reabsorción del hueso en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano un anticuerpo antiesclerostina en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde el anticuerpo antiesclerostina es un anticuerpo o fragmento del mismo que: (a) demuestra una afinidad de unión por esclerostina de SEC ID N°: 1 de menos de o igual a 1×10^{-9} M; y (b) comprende una CDR-H1 de SEC ID N°: 245, una CDR-H2 de SEC ID N°: 246, una CDR-H3 de SEC ID N°: 247, una CDR-L1 de SEC ID N°: 78, una CDR-L2 de SEC ID N°: 79 y una CDR-L3 de SEC ID N°: 80. El método puede comprender administrar a un ser humano una cantidad del anticuerpo que es eficaz para reducir el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y opcionalmente aumentar el nivel de un marcador de formación del hueso. En algunas realizaciones, la reabsorción del hueso se inhibe y la formación del hueso se aumenta durante al menos aproximadamente 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 2 meses, 3 meses o más. En realizaciones relacionadas, la invención puede emplearse en el aumento de la densidad mineral del hueso o el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso. La invención puede aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos. El anticuerpo puede usarse en un método que comprende administrar a un ser humano el anticuerpo, donde el anticuerpo reduce el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso en comparación con los niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El anticuerpo también puede aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso en al menos aproximadamente 10% en comparación con niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El anticuerpo puede administrarse mediante una única dosis o en dosis múltiples. Por ejemplo, el inhibidor de esclerostina puede administrarse en un régimen de terapia a corto plazo, por ejemplo, para aumentar la formación del hueso y/o puede administrarse a largo plazo para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en un régimen terapéutico de mantenimiento.

En cualquiera de los aspectos desvelados en el presente documento, el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso se reducen al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50% o más durante al menos 2 semanas, 3 semanas, 30 días, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o más, en comparación con los niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes. Como ejemplo no limitante, el nivel del marcador de reabsorción del hueso a las 3 semanas después del tratamiento se reduce en, por ejemplo, al menos aproximadamente 20% en comparación con los niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes. En cualquiera de los casos precedentes, el nivel del marcador de formación del hueso aumenta en al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 100% o más durante al menos aproximadamente 2 semanas, 3 semanas, 30 días, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o más, en comparación con los niveles pretratamiento o los niveles normales para esa población de pacientes. Como ejemplo no limitante, el nivel del marcador de formación del hueso a las 3 semanas después del tratamiento aumenta, por ejemplo, en al menos aproximadamente 20% en comparación con los niveles pretratamiento o los niveles normales para esa población de pacientes. En una realización ejemplar, el marcador de la reabsorción del hueso es el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX). En otras realizaciones ejemplares, el marcador de la formación de hueso es fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), osteocalcina (OstCa) y/o extensión N terminal de procólgeno de tipo 1 (P1NP).

La invención también proporciona el anticuerpo para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso, donde el método comprende administrar a un ser humano una o más cantidades del anticuerpo eficaz para aumentar la densidad mineral del hueso para el cuerpo total (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (por ejemplo, columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%, aproximadamente 6%, aproximadamente 8%, aproximadamente 10%, aproximadamente 12%, aproximadamente 15%, aproximadamente 18%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25% o 30% o más. En algunas realizaciones, la densidad mineral del hueso del ser humano antes del tratamiento es característica de la osteoporosis u osteopenia, y una o más dosis del anticuerpo se administran en una cantidad y durante un tiempo eficaz para mejorar la densidad mineral del hueso de modo que la densidad mineral del hueso ya no sea característica de la osteoporosis y/u osteopenia. Por ejemplo, puede administrarse una o más dosis durante un periodo de tiempo inicial para aumentar la densidad mineral del hueso en 2,5, o una, desviaciones típicas de la densidad normal para un adulto joven (es decir, una puntuación $T \geq -2,5$ o una puntuación $T \geq -1$, como se definen posteriormente). En realizaciones ejemplares, el periodo de tiempo inicial es de aproximadamente 3 meses o menos, 6 meses o menos, 9 meses o menos, 1 año o menos, 18 meses o menos, o más. El método puede comprender además administrar posteriormente una o más cantidades de un inhibidor de esclerostina eficaz para mantener la densidad mineral del hueso, opcionalmente durante un periodo de tiempo de mantenimiento de al menos aproximadamente 6 meses, 1 año, 2 años o más (por ejemplo, durante el tiempo de vida del sujeto).

La invención proporciona además el anticuerpo para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con hueso en un ser humano administrando una o más dosis entre 1 mg/kg y 5 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, pueden administrarse dosis a un intervalo de aproximadamente una vez cada 2 semanas o más, una vez cada mes o más, una vez cada 2 meses o más, una vez cada 3 meses o más, una vez cada 4 meses o más, una vez cada 5 meses o más, una vez cada 6 meses o más, una vez cada 9 meses o más o una vez cada año o más. El anticuerpo puede usarse en la preparación de un medicamento para administración usando cualquiera de los regímenes de dosificación y temporización descritos en el presente documento. Opcionalmente, el anticuerpo anti-esclerostina se presenta en un recipiente, tal como un frasco de dosis única o multidosis, que contiene una dosis del anticuerpo para administración (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 450 mg de inhibidor de esclerostina). En una realización ejemplar, un frasco puede contener aproximadamente 70 mg o 75 mg del anticuerpo anti-esclerostina, y sería adecuado para administrar una única dosis de aproximadamente 1 mg/kg. En otras realizaciones, un frasco puede contener aproximadamente 140 mg o 150 mg; aproximadamente 210 mg, 220 mg o 250 mg; aproximadamente 280 mg, 290 mg o 300 mg; aproximadamente 350 mg o 360 mg; o aproximadamente 420 mg, 430 mg, 440 mg o 450 mg del anticuerpo anti-esclerostina.

Adicionalmente, la invención puede usarse para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia, un ser humano en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o análogo de la misma está contraindicado, o un ser humano en el que el tratamiento con un bifosfonato está contraindicado. La invención puede comprender administrar al ser humano una cantidad del anticuerpo eficaz para aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso y/o reducir el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso, sin dar como resultado hipocalcemia o hipercalcemia (por ejemplo, hipocalcemia o hipercalcemia clínicamente significativa).

También se hace referencia a un método para controlar la terapia anti-esclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un inhibidor de esclerostina. El método comprende las etapas de administrar una o más dosis de un inhibidor de esclerostina, y detectar el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, donde una reducción de al menos aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50% o más en el nivel de un marcador de la

reabsorción del hueso, en comparación con niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes, es indicativa de tratamiento eficaz. El método comprende además opcionalmente la etapa de detectar el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso, donde un aumento de al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90% o aproximadamente 100% en el nivel de un marcador de la formación del hueso, en comparación con niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes, es indicativo de tratamiento eficaz. En ciertos casos, el aumento en los niveles de marcador de formación del hueso es de aproximadamente 20%. El método puede comprender además la etapa de ajustar la dosis de un inhibidor de esclerostina a una cantidad diferente, por ejemplo, mayor si el cambio en la reabsorción del hueso y/o formación del hueso es menor que el deseado, o menor si el cambio en la reabsorción del hueso y/o formación del hueso es mayor que el deseado.

En un aspecto diferente, el anticuerpo puede reducir el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso en al menos aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50% o más y aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso en al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 100%, o más, durante al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 10 semanas o aproximadamente 3 meses. También se hace referencia a un método para seleccionar dichos inhibidores de esclerostina administrando un inhibidor de esclerostina candidato a un animal y seleccionando un inhibidor de esclerostina candidato que cambie el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso y/o formación en el grado deseado.

También se hace referencia a los agentes de unión de esclerostina desvelados en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, por ejemplo, en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento o para la preparación de medicamentos para su administración de acuerdo con cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento. A este respecto, la invención incluye el anticuerpo para su uso en un método para inhibir la reabsorción del hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para producir el nivel en suero de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento. La invención también incluye el anticuerpo para su uso en un método para aumentar la densidad mineral del hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para (a) reducir el nivel en suero de CTX en al menos 20% en comparación con niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de un marcador de la formación del hueso seleccionado del grupo que consiste en el nivel en suero de la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento.

La invención incluye además el anticuerpo para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral del hueso en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente 3%, seguido de una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral del hueso. También se contempla el anticuerpo para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, así como el anticuerpo para uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en (a) un ser humano en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o análogo de la misma está contraindicado o (b) un ser humano en el que el tratamiento con bifosfonato está contraindicado, donde el anticuerpo se administra en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg.

También se hace referencia a recipientes que comprenden anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo. En un caso, el recipiente comprende anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo en una cantidad eficaz para (a) reducir el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), el nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP), o el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento. Como alternativa o además, el recipiente comprende una cantidad de anticuerpo antiesclerostina de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 450 mg. También se hace referencia a un recipiente que comprende anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg cada dos o cuatro semanas. También se hace referencia a un recipiente que comprende anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante un periodo de aproximadamente 3 meses.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de la extensión N terminal de procolágeno de tipo 1 (P1NP) en comparación con los niveles de P1NP de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 2 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) en comparación con los niveles de BSAP de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración en diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 3 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de osteocalcina en comparación con los niveles de osteocalcina de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 4 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles del telopéptido C terminal de colágeno de tipo 1 (CTX) en suero en comparación con los niveles de CTX en suero de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 5 son gráficas del porcentaje de cambio de los niveles de osteocalcina, BSAP, P1NP y CTX en comparación con los niveles de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de una única dosis de 5 mg/kg o 10 mg/kg del agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

La Figura 6 es una gráfica del porcentaje de cambio de los niveles de calcio en suero en comparación con los niveles de calcio en suero de línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de un agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas.

La Figura 7 son gráficas del porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea en comparación con línea basal y placebo frente al tiempo (día) después de la administración de diversas dosis individuales de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas, sanas.

Descripción detallada de la invención

La invención está basada, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento de que el bloqueo o la inhibición de la actividad biológica de la esclerostina humana desencadena múltiples respuestas fisiológicas ligadas al aumento de la densidad mineral del hueso (BMD), incluyendo inhibición significativa de la reabsorción del hueso. La mayoría de las terapias disponibles actualmente inhiben solamente la reabsorción del hueso sin aumentar la formación del hueso. Algunas terapias disponibles en la actualidad para trastornos asociados con BMD reducida solamente aumentan la formación del hueso sin reducir significativamente la reabsorción del hueso. Por ejemplo, cuando se desencadena formación del hueso por algunos fármacos actuales, también puede aumentar la reabsorción del hueso (aunque potencialmente a una tasa menor que antes de la terapia). Por el contrario, los agentes que interfieren con la actividad de esclerostina potencian la formación del hueso y reducen la reabsorción del hueso. En otras palabras, los inhibidores de esclerostina “desacoplan” la formación del hueso y la reabsorción del hueso para construir hueso más eficazmente. Los materiales y métodos de la invención son superiores a las terapias existentes cuya eficacia terapéutica es limitada y que van acompañadas por efectos secundarios adversos potencialmente graves.

A este respecto, la invención posibilita inhibir la reabsorción del hueso, por ejemplo, reabsorción del hueso mediada por osteoclastos, células óseas que disuelven matrices minerales óseas. La invención posibilita además aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos, es decir, un trastorno provocado por actividad de osteoclastos aumentada de forma anómala que, en algunas realizaciones, se manifiesta como reabsorción del hueso anormalmente alta. En particular, la invención proporciona un anticuerpo anti-esclerostina para su uso en un método para inhibir la reabsorción del hueso en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano un anticuerpo anti-esclerostina en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde el anticuerpo anti-esclerostina es un anticuerpo o fragmento del mismo que: (a) demuestra una afinidad de unión por esclerostina de SEC ID N°: 1 de menos de o igual a 1×10^9 M; y (b) comprende una CDR-H 1 de SEC ID N°: 245, una CDR-H2 de SEC ID N°: 246, una CDR-H3 de SEC ID N°: 247, una CDR-L1 de SEC ID N°: 78, una CDR-L2 de SEC ID N°: 79 y una CDR-L3 de SEC ID N°: 80.

La actividad de un inhibidor de esclerostina, por ejemplo, un agente de unión a esclerostina (descrito adicionalmente posteriormente) puede medirse de diversas maneras. Los aumentos del contenido mineral del hueso o la densidad ósea mediados por agente de unión a esclerostina pueden medirse usando absorciometría de rayos X de energía individual y doble, ultrasonidos, tomografía computarizada, radiografía y formación de imágenes por resonancia magnética. La cantidad de masa ósea también puede calcularse a partir de los pesos corporales o usando otros

- métodos (véase Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 5: 177-181 (1984)). Se usan animales y modelos animales particulares en la técnica para ensayar el efecto de las composiciones y métodos farmacéuticos en, por ejemplo, parámetros de pérdida de hueso, reabsorción del hueso, formación del hueso, fuerza ósea o mineralización del hueso que imitan condiciones de enfermedad humana tales como osteoporosis y osteopenia. Los ejemplos de dichos modelos incluyen el modelo de rata ovariectomizada (Kalu, *Bone and Mineral*, 15:175-192 (1991); Frost y Jee, *Bone and Mineral*, 18: 227-236 (1992); y Jee y Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1: 193-207 (2001)). Los métodos para medir la actividad del agente de unión a esclerostina descritos en el presente documento también pueden usarse para determinar la eficacia de otros inhibidores de esclerostina.
- En seres humanos, la densidad mineral ósea puede determinarse clínicamente usando absorciometría de rayos x doble (DXA) de, por ejemplo, la cadera y la columna. Otras técnicas incluyen tomografía computarizada cuantitativa (QCT), ultrasonografía, absorciometría de rayos X de energía individual (SXA) y absorciometría radiográfica. Los sitios esqueléticos centrales comunes para medición incluyen la columna y la cadera; los sitios periféricos incluyen el antebrazo, el dedo, la muñeca y el talón. Excepto para ultrasonografía, la Asociación Médica Americana indica que las técnicas de BMD típicamente implican el uso de rayos x y se basan en el principio de que la atenuación de la radiación depende del grosor y composición de los tejidos en la ruta de la radiación. Todas las técnicas implican la comparación de los resultados con una base de datos normativa.
- Como alternativa, puede calibrarse una respuesta fisiológica a uno o más agentes de unión a esclerostina controlando los niveles de marcador de hueso. Los marcadores de hueso son productos creados durante el proceso de remodelación del hueso y se liberan por el hueso, osteoblastos y/u osteoclastos. Las fluctuaciones en los niveles de "marcadores" de reabsorción del hueso y/o formación del hueso implican cambios en la remodelación/modelación del hueso. La Fundación de la Osteoporosis Internacional (IOF) recomienda usar marcadores del hueso para controlar las terapias de densidad del hueso (véase, por ejemplo, Delmas *et al.*, *Osteoporos Int.*, Supl. 6: S2-17 (2000), incorporado en el presente documento por referencia). Los marcadores indicativos de la reabsorción del hueso (o actividad de osteoclastos) incluyen, por ejemplo, telopéptido C (por ejemplo, telopéptido C terminal de colágeno de tipo 1 (CTX) o telopéptido C reticulado en suero), telopéptido N (telopéptido N terminal de colágeno de tipo 1 (NTX)), desoxipiridinolina (DPD), piridinolina, hidroxiprolina urinaria, galactosil hidroxilisina y fosfatasa ácida resistente a tartrato (por ejemplo isoforma 5b de fosfatasa ácida resistente a tartrato en suero). Los marcadores de formación/mineralización del hueso incluyen, pero sin limitación, fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), péptidos liberados de la extensión N y C terminal del procolágeno de tipo I (P1NP, PICP) y osteocalcina (OstCa). Están disponibles en el mercado varios kits para detectar y cuantificar marcadores en muestras clínicas, tales como orina y sangre.
- Tras su administración, el anticuerpo antiesclerostina reduce preferentemente el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, tales como el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX). También se hace referencia a un método para controlar la terapia antiesclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un agente de unión a esclerostina u otro inhibidor de esclerostina. El método comprende administrar un agente de unión a esclerostina, después medir el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso. Además, el método puede comprender medir el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso antes de la administración de un agente de unión a esclerostina. El nivel del marcador de reabsorción del hueso durante y/o después del tratamiento con el agente de unión a esclerostina puede compararse con un nivel pretratamiento, o como alternativa puede compararse con un intervalo convencional típico de esa población de pacientes. Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente un intervalo convencional adecuado ensayando un número representativo de pacientes de edad, sexo, nivel de enfermedad y/u otras características de la población de pacientes similares. El nivel del marcador de reabsorción del hueso puede reducirse en al menos aproximadamente 5% (por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 20% o aproximadamente 30%) por una única dosis de agente de unión a esclerostina. En algunos casos, la dosis del agente de unión a esclerostina reduce el nivel del marcador de reabsorción del hueso al menos aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 50%, aproximadamente 60% o aproximadamente 70%) en comparación con el nivel del marcador de reabsorción del hueso antes de administrar el agente de unión a esclerostina. Además, el nivel del marcador de reabsorción del hueso puede reducirse durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una única dosis del agente de unión a esclerostina.
- Además de reducir el nivel de marcadores de reabsorción del hueso, la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada a un paciente también puede aumentar el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso, tales como el nivel en suero de BSAP, el nivel en suero de P1NP, y/o el nivel en suero de OstCa. Una dosis individual de anticuerpo puede aumentar el nivel de un marcador de formación del hueso, por ejemplo, en al menos aproximadamente 5% (por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 20% o aproximadamente 30%). En algunas realizaciones, la dosis de anticuerpo eleva el nivel de un marcador de formación del hueso al menos aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 50%, aproximadamente 60% o aproximadamente 70%). En otras realizaciones, la dosis de anticuerpo aumenta el nivel de uno o más marcadores de formación del hueso en al menos aproximadamente 75% (por ejemplo, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente

100% o aproximadamente 110%). En otras realizaciones más, la dosis de anticuerpo aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos aproximadamente 120% (por ejemplo, aproximadamente 130%, aproximadamente 140%, aproximadamente 150%, aproximadamente 160% o aproximadamente 170%). En realizaciones alternativas, el anticuerpo aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos
 5 aproximadamente 180% (por ejemplo, aproximadamente 190% o aproximadamente 200%). Los niveles de marcadores de formación del hueso idealmente permanecen elevados (en comparación con los niveles de marcadores de formación del hueso pretratamiento o con un intervalo convencional típica de esa población de pacientes) durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2
 10 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una dosis individual del anticuerpo.

La invención puede aumentar la densidad mineral del hueso (BMD), administrando una cantidad del anticuerpo antiesclerostina que (a) reduce el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso y (b) aumenta el nivel de un
 15 marcador de la formación del hueso para un ser humano. La BMD generalmente se correlaciona con fragilidad esquelética y osteoporosis. Típicamente, la BMD puede medirse en "cuerpo total" (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (por ejemplo, columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón. En el diagnóstico de osteoporosis, se compara la BMD de un paciente con la densidad pico de un adulto sano de 30 años de edad (es decir, un "adulto joven"), creando la llamada "puntuación T". La BMD de un paciente también puede compararse con una densidad del hueso "de edad coincidente" (véase,
 20 por ejemplo, el Grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud para la Prevención y el Tratamiento de Osteoporosis, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific Group". WHO Technical Report Series; 921, Ginebra, Suiza (2000)). La diferencia entre la BMD de un paciente y la de un adulto joven, sano se indica convencionalmente en términos del múltiplo de una "desviación típica", que típicamente equivale de aproximadamente 10% a aproximadamente 12% de reducción de la densidad ósea. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto cuatro categorías de diagnóstico basándose en las puntuaciones T de BMD. Un valor de BMD dentro de una desviación típica de la media de referencia de adulto joven (puntuación $T \geq -1$) es "normal". La masa ósea baja (osteopenia) se indica por un valor de BMD de más de una desviación típica por debajo de la media de adulto joven, pero menos de 2 desviaciones típicas (puntuación $T < -1$ y $> -2,5$). Una puntuación T de más de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la norma apoya un diagnóstico de osteoporosis. Sin un paciente padece
 25 adicionalmente una o más fracturas de fragilidad, el paciente se clasifica como con osteoporosis grave.

El anticuerpo antiesclerostina puede administrarse a un paciente para mejorar la densidad mineral del hueso independientemente de la puntuación T del paciente. El anticuerpo puede administrarse a una dosis y durante un periodo de tiempo eficaz para aumentar la BMD en al menos aproximadamente 1% (aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5% o aproximadamente 6%). En algunas realizaciones, la BMD aumenta en al menos aproximadamente 8% (por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 12%, aproximadamente 15% o aproximadamente 18%). En otras realizaciones, la BMD se aumenta por el anticuerpo al menos aproximadamente 20% (por ejemplo, al menos aproximadamente 22%, aproximadamente 25% o aproximadamente 28%) en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón. En otras realizaciones más, la BMD aumenta al menos aproximadamente 30% (por ejemplo, al menos aproximadamente 32%, aproximadamente 35%, aproximadamente 38% o aproximadamente 40%). En otras palabras, la BMD puede aumentarse al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 desviaciones típicas (preferentemente un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 desviación típica) por debajo de la BMD normal de un adulto joven sano.
 35
 40
 45

Las alteraciones en la remodelación del hueso pueden conducir a fluctuaciones en las concentraciones minerales en todo el cuerpo. El hueso es uno de los principales reguladores de los niveles de calcio en el torrente sanguíneo. La reabsorción de hueso mediada por osteoblastos libera calcio almacenado a la circulación sistémica, mientras que la formación de hueso mediada por osteoblastos retira calcio de la circulación para incorporarlo en el tejido óseo. En la remodelación de hueso normal, estos procesos ciclan para mantener el hueso sano, fuerte y mantener niveles de calcio libre de aproximadamente 8,5 mg/dl a aproximadamente 10,5 mg/dl (por ejemplo, de aproximadamente 2,2 mmol/l a aproximadamente 2,6 mmol/l). Los trastornos del hueso, otras enfermedades, e incluso ciertas terapias
 50 pueden alterar los niveles de calcio sistémico con consecuencias negativas. La hipercalcemia se asocia con altos niveles de calcio en la sangre (por ejemplo, mayores de 12 mg/dl o 3 mmol/l). Niveles de calcio extraordinariamente altos conducen a, por ejemplo, fatiga, confusión, estreñimiento, apetito reducido, frecuencia urinaria, problemas cardiacos y dolor óseo. La hipocalcemia es un desequilibrio de electrolitos indicado por un nivel de calcio anormalmente bajo en la sangre (por ejemplo, menos de aproximadamente 9 mg/dl o 2,2 mmol/l). Los niveles de calcio de $< 7,5$ mg/dl ($< 1,87$ mmol/l) o menos se consideran hipocalcemia grave y pueden estar acompañados de síntomas clínicos.
 55
 60

Los síntomas habituales de hipocalcemia incluyen espasmos nerviosos y musculares y calambres, entumecimiento, hormigueo en las extremidades, confusión e irregularidades cardiacas. Las variaciones extremas en el calcio sistémico pueden conducir al coma y la muerte.
 65

Varias enfermedades y terapias farmacéuticas alteran los niveles de calcio sistémicos. La hipercalcemia e hipocalcemia pueden resultar de, por ejemplo, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario, pseudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, agotamiento de magnesio, alcoholismo, terapia de bisfosfonato, hipermagnesemia grave, deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia, pancreatitis aguda, síndrome del hueso hambriento, quelación, metástasis osteoblástica, septicemia, cirugía, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, histoplasmosis, Candidiasis, Coccidioomicosis, histiocitosis X, linfoma de Hodgkin o No de Hodgkin, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, leucemia, neumonía, granulomas inducidos por sílica, inmovilización o terapia farmacológica, tal como la administración de diuréticos de tiazida, litio, estrógenos, fluoruros, glucosa e insulina. Además, las fluctuaciones de calcio en suero son un efecto secundario de muchas terapias relacionadas con el hueso existentes, tales como terapia de bisfosfonato y hormona paratiroidea. Debido a las consecuencias potencialmente con peligro para la vida del desequilibrio de calcio, los pacientes susceptibles a hipocalcemia o hipercalcemia pueden necesitar renunciar a ciertas opciones de terapia.

Notablemente, se ha mostrado que los anticuerpos anti-esclerostina promueven la formación de hueso e inhiben (o ralentizan) la reabsorción del hueso con fluctuaciones mínimas en niveles de calcio sistémico (por ejemplo, los niveles de calcio fluctúan 10% o menos desde los niveles de calcio en suero de línea basal). En consecuencia, los materiales de la invención son particularmente ventajosos para tratar pacientes que son susceptibles o sensibles a niveles de calcio inestables. La cantidad de anticuerpo administrado a un ser humano en el contexto de este aspecto de la invención es una cantidad que no da como resultado hipocalcemia o hipercalcemia (por ejemplo, hipocalcemia o hipercalcemia clínicamente significativa). Además, la invención proporciona un anticuerpo para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia o un ser humano en el que el tratamiento con bisfosfonato, una hormona paratiroidea o análogo de hormona paratiroidea está contraindicado. El método comprende administrar al ser humano una cantidad de un agente de unión a esclerostina eficaz para aumentar el nivel de un marcador de la formación del hueso, tal como niveles en suero de BSAP, P1NP y/u OstCa y/o reducir el nivel de un marcador de reabsorción del hueso, tal como CTX.

La invención es útil para tratar o prevenir trastornos relacionados con el hueso, tales como trastornos relacionados con hueso asociados con actividad de osteoblastos u osteoclastos anómala. De hecho, el anticuerpo anti-esclerostina puede administrarse a un ser humano que padezca un trastorno relacionado con el hueso seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis múltiples hereditarias, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiepiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthe, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémico (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes y osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con el envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

No es necesario que la invención cure al paciente del trastorno o proteja completamente contra la aparición de un trastorno relacionado con el hueso para conseguir una respuesta biológica beneficiosa. La invención puede usarse de forma profiláctica, lo que significa proteger, en parte o de forma completa, contra un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo. La invención también puede usarse de forma terapéutica para aliviar, en parte o completamente, un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo, o para proteger, en parte o

completamente, contra la progresión posterior de un trastorno relacionado con el hueso o síntoma del mismo. De hecho, los materiales de la invención son particularmente útiles para aumentar la densidad mineral del hueso y mantener la BMD aumentada durante un periodo de tiempo. A este respecto, la invención proporciona el anticuerpo antiesclerostina para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso, comprendiendo dicho método (a) administrar una o más cantidades del anticuerpo eficaz para aumentar la BMD medida para el cuerpo total (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón en aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 6%, aproximadamente 8%, aproximadamente 10%, aproximadamente 12%, aproximadamente 15%, aproximadamente 18%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, o 30% o más, donde se administra de 1 mg/kg a 5 mg/kg del anticuerpo. Una o más administraciones de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo pueden llevarse a cabo durante un periodo terapéutico de, por ejemplo, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses (por ejemplo, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses o aproximadamente 11 meses). El método incluye además (b) administrar posteriormente una o más cantidades del anticuerpo eficaz para mantener la densidad mineral del hueso. Por "mantener la densidad mineral del hueso" se entiende que la BMD aumentada resultante de la etapa (a) no cae más de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% durante el transcurso de la etapa (b) (por ejemplo, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 2 años, o durante el transcurso de la vida del paciente). Se apreciará que un paciente puede requerir fases de tratamiento alternativas para aumentar la densidad del hueso y mantener la densidad del hueso.

El anticuerpo antiesclerostina se administra preferentemente a un paciente en una composición fisiológicamente aceptable (por ejemplo, farmacéutica), que puede incluir vehículos, excipientes o diluyentes. Se apreciará que los anticuerpos antiesclerostina descritos en el presente documento pueden usarse en la preparación de un medicamento para administración usando cualquiera de los regímenes de dosificación y temporización desvelados en el presente documento. Se desvelan composiciones y métodos farmacéuticos de tratamiento en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050106683. "Fisiológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o desafortunada similar cuando se administran a un ser humano. Además, la composición administrada a un sujeto puede contener más de un inhibidor de esclerostina, (por ejemplo, un anticuerpo antiesclerostina y un inhibidor de esclerostina químico sintético) o un anticuerpo antiesclerostina en combinación con uno o más productos terapéuticos que tienen diferentes mecanismos de acción.

Se conoce bien en la técnica el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en el presente documento en una diversidad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, administración subcutánea, oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular y su formulación, y se analiza en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, será deseable suministrar una composición farmacéutica que comprenda anticuerpos antiesclerostina por vía subcutánea, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intramuscular o incluso por vía intraperitoneal. Dichos enfoques se conocen bien por el experto en la materia, algunos de los cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.543.158; 5.641.515; y 5.399.363. Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 5.466.468). En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista fácil inyectabilidad.

En una realización, para administración parenteral en una solución acuosa, la solución debería estar tamponada de forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Por ejemplo, una dosis puede disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirse a 1000 ml de líquido de hipodermolisis o inyectarse en el sitio propuesto de infusión (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., Mack Pub. Co., Easton, PA, pp. 1035-1038 y 1570-1580). Puede producirse cierta variación en la dosificación y frecuencia de administración dependido de la afección del sujeto que se trate; edad, altura, peso y salud global del paciente; y la existencia de cualquier efecto secundario. Además, puede colocarse una composición farmacéutica que comprenda un agente de unión a esclerostina dentro de recipientes (por ejemplo, frascos), junto con material de envasado que proporciona instrucciones con respecto al uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluirán una expresión tangible que describa la concentración del reactivo, así como dentro de ciertas realizaciones, las cantidades relativas de los ingredientes excipientes o diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

El anticuerpo antiesclerostina se administra en una cantidad que reduce el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y/o aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso y/o aumenta la densidad ósea. La dosis de anticuerpo administrada puede variar de 1 mg/kg a 5 mg/kg de peso corporal. Por ejemplo, la dosis de anticuerpo puede variar de 1 mg/kg a 3 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg o 5 mg/kg).

Además, puede ser ventajoso administrar múltiples dosis del anticuerpo antiesclerostina o espaciar la administración de la dosis, dependiendo del régimen terapéutico seleccionado para un paciente particular. El anticuerpo puede administrarse periódicamente durante un periodo de tiempo de un año o menos (por ejemplo, 9 meses o menos, 6 meses o menos o 3 meses o menos). A este respecto, el anticuerpo puede administrarse al ser humano una vez
 5 cada aproximadamente 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 2 meses, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 3 meses, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 4 meses, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 5 meses, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 6 meses, o 12 meses.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de esclerostina" significa cualquier molécula que
 10 inhiba la actividad biológica de esclerostina en el hueso, como se mide por cambios en la mineralización del hueso, densidad ósea, efecto en osteoblastos y/u osteoclastos, marcadores de la formación del hueso, marcadores de la reabsorción del hueso, marcadores de la actividad de osteoblastos y/o marcadores de la actividad de osteoclastos. Dichos inhibidores pueden actuar uniéndose con esclerostina o su receptor o compañero de unión. Los inhibidores de esta categoría incluyen: "agentes de unión a esclerostina", tales como, por ejemplo, anticuerpos o moléculas
 15 basadas en péptidos. "Inhibidores de esclerostina" también se refiere a compuestos químicos orgánicos pequeños, opcionalmente de menos de aproximadamente 1000 Dalton de peso molecular que se unen con esclerostina e inhiben su actividad. Los inhibidores pueden actuar como alternativa inhibiendo la expresión de esclerostina. Los inhibidores de esta categoría incluyen polinucleótidos u oligonucleótidos que se unen con ADN o ARNm de esclerostina e inhiben la expresión de esclerostina, incluyendo un oligonucleótido antisentido, ARN inhibidor, enzima
 20 de ADN, ribozima, un aptámero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben la expresión de esclerostina.

Un "agente de unión a esclerostina" se une específicamente con esclerostina o partes de la misma para bloquear o
 25 alterar la unión de esclerostina humana con uno o más ligandos. La esclerostina, el producto del gen SOST, está ausente en esclerosteosis, una enfermedad esquelética caracterizada por crecimiento excesivo del hueso y huesos densos fuertes (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68: 577-589 (2001); Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10: 537-543 (2001)). La secuencia de aminoácidos de la esclerostina humana se presenta en Brunkow *et al.* y se desvela en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747 como SEC ID N°: 1. La esclerostina humana recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos.;
 30 2006 Catalogo N° 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina/SOST de ratón recombinante está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; 2006 Catalogo N° 1589-ST-025). Los anticuerpos monoclonales de unión a esclerostina de uso en investigación están disponibles en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; monoclonal de ratón: 2006 Catalogo N° MAB1406; monoclonal de rata: 2006 Catalogo N° MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos N° 6.395.511 y 6.803.453 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 20040009535 y 20050106683 se refieren a anticuerpos antiesclerostina en general. Se describen ejemplos de agentes de unión a esclerostina en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N°
 35 20070110747 y 20070072797. Puede encontrarse información adicional con respecto a materiales y métodos para generar agentes de unión a esclerostina en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20040158045.

Un anticuerpo antiesclerostina como se define en la Reivindicación 1 se emplea en la invención. El término
 40 "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completa (incluyendo versiones policlonales, monoclonales, quiméricas, humanizadas o humanas que tengan cadenas pesadas y/o ligeras de longitud completa), o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo. Los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden
 45 incorporarse en anticuerpos de dominio sencillo, anticuerpos de cadena sencilla, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, Nature Biotechnology, 23(9): 1126-1136 (2005)). También se desvelan polipéptidos de anticuerpo, incluyendo monocuerpos polipeptídicos de fibronectina en la Patente de Estados Unidos N° 6.703.199. Se desvelan otros polipéptido de anticuerpo en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050238646. Los anticuerpos antiesclerostina se unen a esclerostina de SEC ID N°: 1, o una variante de origen natural de la misma, con una
 50 afinidad de menor de o igual a 1×10^{-7} M, menor de o igual a 1×10^{-8} M, menor de o igual a 1×10^{-9} M, menor de o igual a 1×10^{-10} M, menor de o igual a 1×10^{-11} M, o menor de o igual a 1×10^{-12} M. La afinidad puede determinarse por un ensayo de ELISA de afinidad. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un ensayo de BIAcore. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método cinético. En ciertas realizaciones, la
 55 afinidad puede determinarse por un método de solución/equilibrio.

Un fragmento de anticuerpo puede ser cualquier proteína sintética u obtenida por ingeniería genética. Por ejemplo,
 60 los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras, moléculas polipeptídicas de cadena sencilla recombinantes en las que las regiones variables ligeras y pesadas están conectadas por un enlazador peptídico (proteínas scFv).

Otra forma de un fragmento de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de
 65 complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Pueden obtenerse CDR (también denominadas "unidades de reconocimiento mínimas" o "región hipervariable") construyendo polinucleótidos que codifiquen la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo usando la reacción en cadena de la polimerasa para sintetizar la

región variable usando ARNm de células productoras de anticuerpo como un molde (véase, por ejemplo, Larrick *et al.*, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2: 106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," en *Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (eds.), página 166, Cambridge University Press (1995); y Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," en *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch *et al.*, (eds.), página 137, WileyLiss, Inc. (1995)).

El anticuerpo antiesclerostina empleado en la invención demuestra una afinidad de unión por esclerostina de SEC ID N°: 1 de menos de o igual a 1×10^{-7} M y comprende una CDR-H1 de SEC ID N°: 245, una CDR-H2 de SEC ID N°: 246, una CDR-H3 de SEC ID N°: 247, una CDR-L1 de SEC ID N°: 78, una CDR-L2 de SEC ID N°: 79 y una CDR-L3 de SEC ID N°: 80.

También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747) para esclerostina. Como alternativa o además, el agente de unión a esclerostina se bloquea de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747). Las expresiones "bloqueo cruzado", "bloqueo de forma cruzada" y "bloquear de forma cruzada" se usan de forma intercambiable en el presente documento para indicar la capacidad de un anticuerpo u otro agente de unión para interferir con la unión de otros anticuerpos o agentes de unión con esclerostina. El grado en que un anticuerpo u otro agente de unión es capaz de interferir con la unión de otro con esclerostina, y por lo tanto si puede decirse que bloquea de forma cruzada, puede determinarse usando ensayos de unión competitiva. En algunos casos, un anticuerpo de bloqueo cruzado o fragmento del mismo reduce la unión de esclerostina de un anticuerpo de referencia entre aproximadamente 40% y aproximadamente 100%, tal como aproximadamente 60% y aproximadamente 100%, específicamente entre 70% y 100%, y más específicamente entre 80% y 100%. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado para detectar el bloqueo cruzado usa una máquina Biacore que mide el alcance de las interacciones usando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado usa un enfoque basado en ELISA para medir la competición entre anticuerpos u otros agentes de unión con respecto a su unión con esclerostina.

También se hace referencia a agentes de unión a esclerostina que incluyen anticuerpos y partes de los mismos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, tales como uno o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 como se desvela específicamente en la misma. Al menos una de las regiones de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 puede tener al menos una sustitución de aminoácido, siempre que el agente de unión conserve la especificidad de unión de la CDR no sustituida. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica, donde el agente de unión bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo desvelado en el presente documento con esclerostina y/o neutraliza la esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica en la que el agente de unión muestre un patrón de unión similar con péptidos de esclerostina humana en un ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana como el mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 (todos los cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747), y/o neutraliza esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante o un péptido sintético, y la proteína de unión recombinante bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo con esclerostina y/o neutraliza la esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante, y la proteína de unión recombinante muestra un patrón de unión similar con péptidos de esclerostina humana en el ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana (descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747) como el mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 (descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747) y/o neutraliza la esclerostina. Preferentemente, el agente de unión a esclerostina es Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 o Ab-24 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747.

Además, también se hace referencia a agentes de unión a esclerostina que comprenden al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad (por ejemplo, 100% de identidad) con una CDR seleccionada de SEC ID N°: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359, y 360 desveladas en la Publicación de Patente

- de Estados Unidos N° 20070110747. Preferentemente, el agente de unión a esclerostina comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad con una CDR seleccionada de SEC ID N°: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240, y 24, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747. Como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, el
- 5 agente de unión a esclerostina puede comprender: a) secuencias de CDR de SEC ID N°: 54, 55, y 56 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 51, 52, y 53; b) secuencias de CDR de SEC ID N°: 60, 61, y 62 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 57, 58, y 59; c) secuencias de CDR de SEC ID N°: 48, 49, y 50 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 45, 46, y 47; d) secuencias de CDR de SEC ID N°: 42, 43, y 44 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 39, 40, y 41; e) secuencias de CDR de SEC ID N°: 275, 276, y 277 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 287, 288, y 289; f) secuencias de CDR de SEC ID N°: 278, 279, y 280 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 290, 291, y 292; g) secuencias de CDR de SEC ID N°: 78, 79, y 80 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 245, 246, y 247; h) secuencias de CDR de SEC ID N°: 81, 99, y 100 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 248, 249, y 250; i) secuencias de CDR de SEC ID N°: 101, 102, y 103 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 251, 252, y 253; j) secuencias de CDR de SEC ID N°: 104, 105, y 106 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 254, 255, y 256; k) secuencias de CDR de SEC ID N°: 107, 108, y 109 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 257, 258, y 259; l) secuencias de CDR de SEC ID N°: 110, 111, y 112 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 260, 261, y 262; m) secuencias de CDR de SEC ID N°: 281, 282, y 283 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 293, 294, y 295; n) secuencias de CDR de SEC ID N°: 113, 114, y 115 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 263, 264, y 265; o) secuencias de CDR de SEC ID N°: 284, 285, y 286 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 296, 297, y 298; p) secuencias de CDR de SEC ID N°: 116, 237, y 238 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 266, 267, y 268; q) secuencias de CDR de SEC ID N°: 239, 240, y 241 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 269, 270, y 271; r) secuencias de CDR de SEC ID N°: 242, 243, y 244 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 272, 273, y 274; o s) secuencias de CDR de SEC ID N°: 351, 352, y 353 y secuencias de CDR de SEC ID N°: 358, 359, y 360.
- 25 También se hace referencia a agentes de unión a esclerostina que pueden comprender al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad con una CDR seleccionada de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 en la que CDR-H1 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 245 o SEC ID N°: 269, CDR-H2 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 246 o SEC ID N°: 270, CDR-H3 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 247 o SEC ID N°: 271, CDR-L1 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 78 o SEC ID N°: 239, CDR-L2 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 79 o SEC ID N°: 240 y CDR-L3 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 80 o SEC ID N° 241, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747.
- 30 También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 137 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 133 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).
- 35 También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 145 o 392 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 141 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).
- 45 También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 335 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 334 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).
- 50 También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 331 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 330 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).
- 60
- 65

También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 345 o 396 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que

5 tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 341 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEC ID N°: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

También se hace referencia a un agente de unión a esclerostina que tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 137, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 133; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 145 o 392, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 141; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 335, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 334; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 331 y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 330; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 345 o 396, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEC ID N°: 341 (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

10
15
20

Los anticuerpos antiesclerostina para su uso en el método de la invención preferentemente modulan la función de esclerostina en el ensayo basado en células descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747 y/o el ensayo *in vivo* descrito en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, se unen con uno o más de los epítomos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, bloquean de forma cruzada la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747 y/o está bloqueada de forma cruzada su unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747.

25

Como alternativa, el método de la invención puede comprender administrar un inhibidor de esclerostina distinto de un agente de unión a esclerostina descrito en el presente documento además del anticuerpo antiesclerostina. Dichos agentes pueden actuar directa o indirectamente en SOST o esclerostina. Los inhibidores de esclerostina contemplados para su uso en el método de la invención incluyen los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20030229041. Por ejemplo, los agentes útiles para modular la expresión de SOST y actividad de esclerostina incluyen, pero sin limitación, esteroides (tales como los correspondientes a la Fórmula 1 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20030229041), alcaloides, terpenoides, peptoides y productos químicos sintéticos. En algunas realizaciones, el antagonista o agonista de SOST puede unirse con un receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la dexametasona tiende a anular el efecto estimulador de BMP-4 y BMP-6 en la expresión de SOST. Otras entidades químicas incluyendo análogos de glucocorticoides, sales biliares (tales como las correspondientes a Fórmula 3 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20030229041) y prostaglandinas (tales como las correspondientes a Fórmula 2 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20030229041) también modulan los efectos de las proteínas morfogenéticas del hueso en la expresión de SOST, y se contemplan para su uso en el método de la invención.

30
35
40

El inhibidor de esclerostina administrado además del anticuerpo puede ser otros productos terapéuticos de moléculas pequeñas que actúan directa o indirectamente en SOST o esclerostina para reducir el nivel de al menos un marcador de la reabsorción del hueso y/o aumentar el nivel de al menos un marcador de la formación del hueso *in vivo*. La expresión "molécula pequeña" incluye un compuesto o complejo molecular, sintético, derivado de forma natural o parcialmente sintético, y que preferentemente tiene un peso molecular de menos de 5.000 Dalton (por ejemplo, entre aproximadamente 100 y 1.500 Dalton). Pueden obtenerse agentes usando cualquiera de los numerosos enfoques en métodos de biblioteca combinatoria conocidos en la técnica, incluyendo bibliotecas de fase sólida o fase en solución paralelos espacialmente direccionables, métodos de biblioteca sintética que requieren desconvolución, el método de biblioteca de "una perla un compuesto", y métodos de biblioteca sintética usando selección de cromatografía de afinidad (véase, por ejemplo, Lam, *Anticancer Drug Des.*, 12: 145 (1997) y Patentes de Estados Unidos N° 5.738.996; 5.807.683; y 7.261.892). Se describen adicionalmente métodos para desarrollar y explorar inhibidores de esclerostina en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20030229041.

45
50
55

Los inhibidores de expresión de esclerostina que pueden usarse con el anticuerpo antiesclerostina incluyen oligonucleótidos o polinucleótidos inhibidores, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, sales sódicas. Los ejemplos no limitantes incluyen: oligonucleótidos antisentido (Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000); Crooke, *Methods Enzymol.*, 313: 3-45 (2000); Guvakova *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270: 2620-2627 (1995); Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489: 117-130 (1999); Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272: 11994-12000 (1997); Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270: 1628-1644 (2003); Sierakowska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 12840-12844 (1996); Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280: 871 (1998); Tomita y Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10: 797-803 (2004); Gleave and Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5: 468-479 (2005) y Patil, *AAPS J.*, 7: E61-E77 (2005)), oligonucleótidos triples (Francois *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 16: 11431-11440 (1988) y Moser y Dervan,

60
65

Science, 238: 645-650 (1987)), ribozimas/desoxirribozimas (ADNzimas) (Kruger *et al.*, Tetrahymena. Cell, 31: 147-157 (1982); Uhlenbeck, Nature, 328: 596-600 (1987); Sigurdsson y Eckstein, Trends Biotechnol., 13: 286-289 (1995); Kumar *et al.*, Gene Ther., 12: 1486-1493 (2005); Breaker y Joyce, Chem. Biol., 1: 223-229 (1994); Khachigian, Curr. Pharm. Biotechnol., 5: 337-339 (2004); Khachigian, Biochem. Pharmacol., 68: 1023-1025 (2004) y Trulzsch y Wood, J. Neurochem., 88: 257-265 (2004)), ARN de interferencia pequeños/ARNi (Fire *et al.*, Nature, 391: 806-811 (1998); Montgomery *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95: 15502-15507 (1998); Cullen, Nat. Immunol., 3: 597-599 (2002); Hannon, Nature, 418: 244-251 (2002); Bernstein *et al.*, Nature, 409: 363-366 (2001); Nykanen *et al.*, Cell, 107: 309-321 (2001); Gilmore *et al.*, J. Drug Target., 12: 315-340 (2004); Reynolds *et al.*, Nat. Biotechnol., 22: 326-330 (2004); Soutschek *et al.*, Nature, 432: 173-178 (2004); Ralph *et al.*, Nat. Med., 11: 429-433 (2005); Xia *et al.*, Nat. Med., 10: 10816-820 (2004) y Miller *et al.*, Nucleic Acids Res., 32: 661-668 (2004)), aptámeros (Ellington y Szostak, Nature, 346: 818-822 (1990); Doudna *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 2355-2359 (1995); Tuerk y Gold, Science, 249: 505-510 (1990); White *et al.*, Mol. Ther., 4: 567-573 (2001); Rusconi *et al.*, Nature, 419: 90-94 (2002); Nimjee *et al.*, Mol. Ther., 14: 408-415 (2006); Gragoudas *et al.*, N. Engl. J. Med., 351: 3805-2816 (2004); Vinoses, Curr. Opin. Mol. Ther., 5: 673-679 (2003) y Kourlas y Schiller *et al.*, Clin. Ther., 28: 36-44 (2006)) u oligonucleótidos señuelo (Morishita *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 5855-5859 (1995); Alexander *et al.*, J. Am. Med. Assoc., 294: 2446-2454 (2005); Mann y Dzau, J. Clin. Invest., 106: 1071-1075 (2000) y Nimjee *et al.*, Annu. Rev. Med., 56: 555-583 (2005)), con énfasis particular en las secciones de los documentos que se refieren a métodos de diseño, marcaje y uso de oligonucleótidos inhibidores. Proveedores comerciales tales como Ambion Inc. (Austin, TX), Dharmacon Inc. (Lafayette, CO), InvivoGen (San Diego, CA), y Molecular Research Laboratories, LLC (Herndon, VA) generan moléculas de ARNi a petición. Además, están disponibles kits comerciales para producir moléculas de ARNi adaptadas, tales como el Kit de Construcción de ARNi SILENCER™ (Ambion Inc., Austin, TX) o Sistema psiRNA (InvivoGen, San Diego, CA).

Se contemplan oligonucleótidos inhibidores que son estables, tienen una alta resistencia a nucleasas, poseen farmacocinética adecuada para permitirles desplazarse al sitio de tejido diana a dosis no tóxicas, y tienen la capacidad para cruzar a través de membranas plasmáticas para su uso como un producto terapéutico en combinación con el anticuerpo anti-esclerostina. Los oligonucleótidos inhibidores pueden ser complementarios de la parte codificante de un gen diana, regiones no traducidas 3' o 5' o secuencias intrónicas en un gen, o como alternativa secuencias codificantes o intrónicas en el ARNm diana. Las secuencias intrónicas están generalmente menos conservadas y por lo tanto pueden proporcionar mayor especificidad. En un caso, el oligonucleótido inhibidor inhibe la expresión de un producto génico de una especie pero no su homólogo en otra especie; en otras realizaciones, el oligonucleótido inhibidor inhibe la expresión de un gen en dos especies, por ejemplo humana y primate, o humana y murina.

Se ha mostrado que la expresión constitutiva de oligonucleótidos antisentido en células inhibe la expresión génica, posiblemente mediante el bloqueo de la traducción o prevención de corte y empalme. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido inhibidor es capaz de hibridar con al menos 8, 9, 10, 11 o 12 constitutivas del gen de esclerostina o ARNm (o la cadena inversa del mismo) en condiciones de rigurosidad moderada o alta. Los oligonucleótidos inhibidores adecuados pueden ser monocatenarios y contener un segmento, por ejemplo de al menos 12, 15 o 18 bases de longitud, que es suficientemente complementario de, y específico para una molécula de ADN o ARNm de modo que hibrida con la molécula de ARNm o ADN e inhibe la transcripción, corte y empalme o traducción. Generalmente la complementariedad sobre una longitud de menos de 30 bases es más que suficiente.

Típicamente, las condiciones rigurosas serán en las que la concentración salina es menor de aproximadamente 1,5 M de ión Na, típicamente concentración de ión Na de aproximadamente 0,01 a 1,0 M (u otras sales) a pH 7,0 a 8,3 y la temperatura es al menos aproximadamente 30 °C para ácidos nucleicos cortos (por ejemplo, de 10 a 50 nucleótidos) y al menos aproximadamente 60 °C para ácidos nucleicos más largos (por ejemplo, mayores de 50 nucleótidos). También pueden conseguirse condiciones rigurosas con la adición de agentes desestabilizadores tales como formamida. Las condiciones de baja rigurosidad ejemplares incluyen hibridación con una solución de tampón de formamida 30% a 35%, NaCl 1 M, SDS (dodecil sulfato sódico) 1% a 37 °C, y un lavado en SSC 1X a 2X (SSC 20X = NaCl 3,0 M/citrato trisódico 0,3 M) de 50 °C a 55 °C. Las condiciones de rigurosidad moderada ejemplares incluyen hibridación en formamida 40% a 45%, NaCl 1,0 M, SDS 1% a 37 °C, y un lavado en SSC de 0,5X a 1X de 55 °C a 60 °C. Las condiciones de alta rigurosidad ejemplares incluyen hibridación en formamida al 50%, NaCl 1 M, SDS 1% a 37 °C, y un lavado en SSC 0,1X de 60 °C a 65 °C. La duración de la hibridación es generalmente menor de aproximadamente 24 horas, habitualmente de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

En algunos casos, dependiendo de la longitud de la región complementaria, pueden tolerarse una, dos o más coincidencias erróneas sin afectar a la función inhibidora. En ciertas realizaciones, el oligonucleótido inhibidor es un oligonucleótido antisentido, un ARN inhibidor (incluyendo ARNi o ARNi, o ARNhp), una enzima de ADN, una ribozima (opcionalmente una ribozima de cabeza de martillo), un aptámero o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, el oligonucleótido es complementario de al menos 10 bases de la secuencia de nucleótidos que codifica SEC ID N°: 1 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20040158045. En una realización, el oligonucleótido se dirige a los nucleótidos localizados cerca de la región no traducida 3' del ARNm de esclerostina.

La secuencia específica utilizada en el diseño de los oligonucleótidos puede ser cualquier secuencia contigua de

nucleótidos contenidos dentro del mensaje génico expresado de la diana. Los factores que gobiernan un sitio diana para la secuencia oligonucleotídica inhibidora incluyen la longitud del oligonucleótido, afinidad de unión y accesibilidad de la secuencia diana. Las secuencias pueden explorarse *in vitro* con respecto a la potencia de su actividad inhibidora midiendo la inhibición de la traducción de la proteína diana y fenotipo relacionado diana, por ejemplo, inhibición de la proliferación celular en células en cultivo. En general se sabe que la mayoría de las regiones del ARN (regiones no traducidas 5' y 3', inicio AUG, codificantes, puntos de unión de corte y empalme e intrones) pueden ser dianas usando oligonucleótidos antisentido. Pueden usarse programas y algoritmos, conocidos en la técnica, para seleccionar secuencias diana apropiadas. Además, pueden seleccionarse secuencias óptimas utilizando programas diseñados para predecir la estructura secundaria de una secuencia de ácido nucleico monocatenaria específica y permitiendo la selección de las secuencias que probablemente aparezcan en regiones monocatenarias expuestas de un ARNm plegado. Pueden encontrarse métodos y composiciones para diseñar oligonucleótidos apropiados, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.251.588.

Pueden usarse oligonucleótidos antisentido de fosforotioato en combinación con el anticuerpo antiesclerostina. Las modificaciones del enlace de fosfodiéster así como del heterociclo o el azúcar pueden proporcionar un aumento de la eficacia. Se usa fosforotioato para modificar el enlace de fosfodiéster. Se ha descrito un enlace de fosforamidoato N3'-P5' como estabilizador de oligonucleótidos para nucleasas y que aumenta la unión con ARN. El enlace de ácido péptido nucleico (PNA) es un reemplazo completo de la cadena principal de ribosa y fosfodiéster y es estable para nucleasas, aumenta la afinidad de unión con ARN, y no permite escisión por RNasa H. Su estructura básica también es susceptible de modificaciones que pueden permitir su optimización como un componente antisentido. Con respecto a modificaciones del heterociclo, se ha demostrado que ciertas modificaciones de heterociclo aumentan los efectos antisentido sin interferir con la actividad RNasa H. Un ejemplo de dicha modificación es una modificación de tiazol C5. Finalmente, también puede considerarse la modificación del azúcar. Las modificaciones de 2'-O-propilo y 2'-metoxietoxi ribosa estabilizan los oligonucleótidos para nucleasas en cultivo celular e *in vivo*.

Se ha mostrado que la mayoría de los ARNm contienen varias estructuras secundarias y terciarias. Los elementos estructurales secundarios en ARN están formados principalmente por interacciones de tipo Watson-Crick entre diferentes regiones de la misma molécula de ARN. Los elementos estructurales secundarios importantes incluyen regiones bicatenarias intramoleculares, bucles en horquilla, abultamientos en ARN bicatenario y bucles internos. Se forman elementos estructurales terciarios cuando los elementos estructurales secundarios entran en contacto entre sí o con regiones monocatenarias para producir una estructura tridimensional más compleja. Varios investigadores han medido las energías de unión de un gran número de estructuras bicatenarias de ARN y han derivado un conjunto de normas que pueden usarse para predecir la estructura secundaria del ARN (véase, por ejemplo, Jaeger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 7706 (1989); y Turner *et al.*, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 17: 167 (1988)). Las normas son útiles en la identificación de elementos estructurales de ARN y, en particular, para identificar regiones de ARN monocatenarias que pueden representar segmentos del ARNm a los que dirigir los ARNip, ribozimas o tecnologías antisentido.

La tecnología de ARN de interferencia corto (ip) (también conocido como ARNi) generalmente implica la degradación de un ARNm de una secuencia particular inducida por ARN bicatenario (ARNbc) que es homólogo de esa secuencia, "interfiriendo" de este modo con la expresión del gen correspondiente. Cualquier gen seleccionado puede reprimirse introduciendo un ARNbc que corresponda a toda o una parte sustancial del ARNm de ese gen. Parece que cuando se expresa un ARNbc largo, se procesa inicialmente por una ribonucleasa III en oligonucleótidos de ARNbc más cortos de tan poco como 21 a 22 pares de bases de longitud. En consecuencia, el ARNip puede verse afectado por la introducción o expresión de ARNbc homólogos relativamente cortos. Los ARNip ejemplares tienen cadenas con sentido y antisentido de aproximadamente 21 nucleótidos que forman aproximadamente 19 nucleótidos de ARN bicatenario con salientes de dos nucleótidos en cada extremo 3'. De hecho el uso de ARNbc homólogos relativamente cortos puede tener ciertas ventajas.

Las células de mamífero tienen al menos dos rutas que están afectadas por el ARN bicatenario (ARNbc). En la ruta de ADNip específica de secuencia, el ARNbc de inicio se divide en primer lugar en ARN de interferencia cortos, como se ha descrito anteriormente. Se cree que los ARN de interferencia cortos proporcionan la información de secuencia que permite que un ARN mensajero específico se dirija a degradación. Por el contrario, la ruta no específica se desencadena por ARNbc de cualquier secuencia, siempre que sea de al menos aproximadamente 30 pares de bases de longitud.

Los efectos no específicos suceden debido a que al ARNbc activa dos enzimas: PKR, que en su forma activa fosforila el factor de inicio de la traducción eIF2 para detener toda la síntesis proteica, y 2', 5' oligoadenilato sintetasa (2', 5'-AS), que sintetiza una molécula que activa RNasa L, una enzima no específica que se dirige a todo el ARNm. La ruta no específica puede representar una respuesta de hospedador a tensión o infección viral y, en general, los efectos de la ruta no específica preferentemente se minimizan. Significativamente, parece que se requieren ARNbc más largos para inducir la ruta no específica y, en consecuencia, se contemplan ARNbc más cortos de aproximadamente 30 pares de bases para efectuar la represión génica por ARNi (véase Hunter *et al.*, J. Biol. Chem., 250: 409-17 (1975); Manche *et al.*, Mol. Cell. Biol. 12: 5239-48 (1992); Minks *et al.*, J. Biol. Chem., 254: 10180-3 (1979); y Elbashir *et al.*, Nature, 411: 494-8 (2001)).

Se ha demostrado que el ARNip es un medio eficaz para reducir la expresión génica en una diversidad de tipos celulares. El ARNip típicamente reduce la expresión de un gen a niveles menores que los conseguidos usando técnicas antisentido, y con frecuencia elimina la expresión completamente (véase Bass, *Nature*, 411: 428-9 (2001)). En células de mamífero, los ARNip son eficaces a concentraciones que están varios órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones típicamente usadas en experimentos antisentido (Elbashir *et al.*, *Nature*, 411: 494-8 (2001)).

Los oligonucleótidos bicatenarios usados para efectuar el ARNi son preferentemente de menos de 30 pares de bases de longitud, por ejemplo, de aproximadamente 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18 o 17 pares de bases o menos de longitud y contienen un segmento suficientemente complementario del ARNm diana para permitir la hibridación con el ARNm diana. Opcionalmente los oligonucleótidos de ARNbc pueden incluir extremos salientes 3'. Los salientes 3' de dos nucleótidos ejemplares pueden estar compuestos de restos de ribonucleótidos de cualquier tipo y pueden incluso estar compuestos de restos de 2'-desoxitimidina, lo que reduce el coste de la síntesis de ARN y puede potenciar la resistencia a nucleasa de los ARNip en el medio de cultivo celular y dentro de células transfectadas (véase Elbashi *et al.*, mencionado anteriormente). Los ARNbc ejemplares pueden sintetizarse químicamente o producirse *in vitro* o *in vivo* usando vectores de expresión apropiados (véase, por ejemplo, Elbashir *et al.*, *Genes Dev.*, 15: 188-200 (2001)). Pueden transcribirse ARN más largos a partir de promotores, tales como promotores de ARN polimerasa T7, conocidos en la técnica.

Pueden utilizarse ARNbc más largos de 50, 75, 100 o incluso 500 pares de bases en ciertas realizaciones de la invención. Son concentraciones ejemplares de ARNbc para efectuar ARNi de aproximadamente 0,05 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, 1,0 nM, 1,5 nM, 25 nM o 100 nM, aunque pueden utilizarse otras concentraciones dependiendo de la naturaleza de las células tratadas, la diana génica y otros factores fácilmente discernibles por el experto en la materia.

Se proporcionan composiciones, métodos y aplicaciones adicionales de tecnología de ARNip en las Patentes de Estados Unidos N° 6.278.039; 5.723.750; y 5.244.805.

En comparación con ARNip, el ARNhp ofrece ventajas en la longevidad del silenciamiento y las opciones de suministro. Véase, por ejemplo, Hannon *et al.*, *Nature*, 431: 371-378 (2004) para una revisión. Se han indicado vectores que producen ARNhp, que se procesan de forma intracelular en ARN bicatenarios cortos que tienen propiedades de tipo ARNip (Brummelkamp *et al.*, *Science*, 296: 550-553 (2000); Paddison *et al.*, *Genes Dev.*, 16: 948-958 (2002)). Dichos vectores proporcionan una fuente renovable de un reactivo de silenciamiento génico que puede mediar en el silenciamiento génico persistente después de integración estable del vector en el genoma de la célula hospedadora. Además, el casete en "horquilla" de silenciamiento central puede insertarse fácilmente en vectores retrovirales, lentivirales y adenovirales, facilitando el suministro de ARNhp en una amplia serie de tipos celulares (Brummelkamp *et al.*, *Cancer Cell*, 2: 243-247 (2002); Dirac *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278: 11731-11734 (2003); Michiels *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 20: 1154-1157 (2002); Stegmeie *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102: 13212-13217 (2005); Khvorova *et al.*, *Cell*, 115: 209-216 (2003)) en cualquiera de los innumerables modos que se han ideado para el suministro de construcciones de ADN que permiten la expresión de ARNm ectópica.

Una horquilla puede organizarse en una horquilla levógira (es decir, 5'-antisentido-bucle-sentido-3') o una horquilla dextrógira (es decir, 5'-sentido-bucle-antisentido-3'). El ARNip también puede contener salientes en el extremo 5' o 3' de la cadena con sentido o la cadena antisentido, dependiendo de la organización de la horquilla. Preferentemente, si hay salientes, están en el extremo 3' de la horquilla y comprenden entre 1 y 6 bases. Los salientes pueden estar no modificados, o pueden contener una o más modificaciones estabilizadoras o de especificidad, tales como una modificación de halógeno u O-alquilo de la posición 2', o modificaciones internucleotídicas tales como modificaciones de fosforotioato, fosforoditioato o metilfosfonato. Los salientes pueden ser ácido ribonucleico, ácido desoxirribonucleico o una combinación de ácido ribonucleico y ácido desoxirribonucleico.

Adicionalmente, una horquilla puede comprender además un grupo fosfato en el nucleótido más 5'. La fosforilación del nucleótido más 5' se refiere a la presencia de uno o más grupos fosfato unidos con el carbono 5' del resto de azúcar del nucleótido 5' terminal. Preferentemente, hay solamente un grupo fosfato en el extremo 5' de la región que formará la cadena antisentido después de procesamiento de Dicer. En una realización ejemplar, una horquilla dextrógira puede incluir un extremo 5', (es decir, el extremo 5' libre de la región con sentido) que no tiene un grupo fosfato 5', o puede tener el carbono 5' del nucleótido más 5' libre de la región con sentido que se modifica de tal modo que evita la fosforilación. Esto puede conseguirse por una diversidad de métodos incluyendo, pero sin limitación, adición de un grupo de bloqueo de fosforilación (por ejemplo, un grupo de 5'-O-alquilo), o eliminación del grupo funcional 5'-OH (por ejemplo, el nucleótido más 5' es un desoxinucleótido 5'. En casos en los que la horquilla es una horquilla levógira, preferentemente la posición de carbono 5' del nucleótido más 5' está fosforilada.

Las horquillas que tienen longitudes de tallos mayores de 26 pares de bases pueden procesarse por Dicer de modo que algunas partes no sean parte del ARNip resultante que facilita la degradación de ARNm. En consecuencia la primera región, que puede comprender nucleótidos con sentido, y la segunda región, que puede comprender nucleótidos antisentido, también puede contener un tramo de nucleótidos que son complementarios (o al menos

sustancialmente complementarios entre sí) pero son o no son iguales que o complementarios del ARNm diana. Aunque el tallo de ARNhp puede estar compuesto de cadenas antisentido y con sentido complementarias o parcialmente complementarias exclusivas de los salientes, el ARNhp también puede incluir lo siguiente: (1) la parte de la molécula que está distante del eventual sitio de corte de Dicer contiene una región que es sustancialmente complementaria/homóloga del ARNm diana; y (2) la región del tallo que está próxima al sitio de corte de Dicer (es decir, la región adyacente al bucle) no está relacionada o está solamente parcialmente relacionada (por ejemplo, complementaria/homóloga) con el ARNm diana. El contenido de nucleótidos de esta segunda región puede seleccionarse basándose en varios parámetros incluyendo pero sin limitación los rasgos o perfiles termodinámicos.

Los ARNhp modificados pueden conservar las modificaciones en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. En realizaciones ejemplares, en casos en los que la horquilla es una horquilla dextrógira (por ejemplo, 5'-S-bucle-AS-3') que contiene salientes de 2-6 nucleótidos en el extremo 3' de la molécula, pueden añadirse modificaciones de 2'-O-metilo a nucleótidos en la posición 2, posiciones 1 y 2, o posiciones 1, 2 y 3 en el extremo 5' de la horquilla. Además, el procesamiento con Dicer de horquillas con esta configuración puede conservar el extremo 5' de la cadena con sentido intacta, conservando de este modo el patrón de modificación química en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. La presencia de un saliente 3' en esta configuración puede ser particularmente ventajosa ya que las moléculas de extremos romos que contienen el patrón de modificación prescrito pueden procesarse adicionalmente por Dicer de tal modo que los nucleótidos que portan las modificaciones 2' se retiren. En casos en los que el saliente 3' está presente/conservado, la doble cadena resultante que porta los nucleótidos modificados con sentido puede tener rasgos altamente favorables con respecto a la especificidad y funcionalidad de silenciamiento. Se describen ejemplos de patrones de modificación ejemplares en detalle en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050223427 y las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 2004/090105 y WO 2005/078094.

Los ARNhp pueden comprender secuencias que se seleccionaron de forma aleatoria, o de acuerdo con cualquier procedimiento de selección de diseño racional. Por ejemplo, se describen algoritmos de diseño racional en la Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/045543 y la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050255487. Adicionalmente, puede ser deseable seleccionar secuencias completamente o en parte basándose en perfiles de estabilidad interna promedios ("AISP") o perfiles de estabilidad interna regional ("RISP") que pueden facilitar el acceso o el procesamiento por maquinaria celular.

Las ribozimas son moléculas de ARN enzimáticas capaces de catalizar la escisión específica de ARNm, evitando de este modo la traducción (Para una revisión, véase Rossi, *Current Biology*, 4: 469-471 (1994)). El mecanismo de la acción de ribozimas implica hibridación específica de secuencia de la molécula de ribozima con ARN diana complementario, seguido de un acontecimiento de escisión endonucleolítica. Las moléculas de ribozimas preferentemente incluyen (1) una o más secuencias complementarias de un ARNm diana, y (2) la secuencia catalítica bien conocida responsable de la escisión de ARNm o una secuencia funcionalmente equivalente (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.093.246).

Aunque las ribozimas que escinden ARNm en secuencias de reconocimiento específicas de sitio pueden usarse para destruir ARNm diana, pueden usarse como alternativa ribozimas de cabeza de martillo. Las ribozimas de cabeza de martillo escinden ARNm en localizaciones dictadas por regiones flanqueantes que forman pares de bases complementarios con el ARNm diana. Preferentemente, el ARNm diana tiene la siguiente secuencia de dos bases: 5'-UG-3'. La construcción y producción de ribozimas de cabeza de martillo se conoce bien en la técnica y se describe más completamente en Haseloff y Gerlach, *Nature*, 334: 585-591 (1988); y la Publicación de Patente Internacional N° WO 89/05852.

Las ribozimas que se dirigen a genes pueden contener una región hibridante complementaria de dos regiones de un ARNm diana, cada una de las cuales es de al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos (pero que no es necesario que sean ambas de la misma longitud).

Las secuencias de ribozimas de cabeza de martillo pueden incluirse en un ARN estable tal como un ARN de transferencia (ARNt) para aumentar la eficacia de escisión *in vivo* (Perriman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 6175-79 (1995); de Feyter y Gaudron, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 74, Capítulo 43, "Expressing Ribozymes in Plants," Turner, P. C. (ed.), Humana Press Inc., Totowa, N. J.). En particular, se conoce bien en la técnica la expresión mediada por ARN polimerasa III de ribozimas de fusión de ARNt (véase Kawasaki *et al.*, *Nature*, 393: 284-9 (1998); Kuwabara *et al.*, *Nature Biotechnol.*, 16: 961-5 (1998); y Kuwabara *et al.*, *Mol. Cell*, 2: 617-27 (1998); Koseki *et al.*, *J. Virol.*, 73: 1868-77 (1999); Kuwabara *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 1886-91 (1999); Tanabe *et al.*, *Nature*, 406: 473-4 (2000)). Hay típicamente varios sitios de escisión de ribozimas de cabeza de martillo potenciales dentro de una secuencia de ADNc diana dada. Preferentemente la ribozima se modifica por ingeniería genética de modo que el sitio de reconocimiento de escisión se localice cerca del extremo 5' del ARNm diana para aumentar la eficacia y minimizar la acumulación intracelular de transcritos de ARNm no funcionales. Además, el uso de cualquier sitio de reconocimiento de escisión localizado en la secuencia diana que codifica diferentes partes del ARNm diana permitiría la dirección selectiva de uno o el otro gen diana.

65

Las ribozimas para su uso en el método de la invención también incluyen endorribonucleasas de ARN ("ribozimas de tipo Cech") tales como la que aparece de forma natural en *Tetrahymena thermophila* (conocida como la IVS, o ARN IVS L-19) y que se ha descrito exhaustivamente en Zaug *et al.*, Science, 224: 574-578 (1984); Zaug, *et al.*, Science, 231: 470-475 (1986); Zaug *et al.*, Nature, 324: 429-433 (1986); Publicación de Patente Internacional N° WO 88/04300; y Been *et al.*, Cell, 47: 207-216 (1986)). Las ribozimas de tipo Cech tienen un sitio activo de ocho pares de bases que hibrida con una secuencia de ARN diana después de lo cual tiene lugar la escisión del ARN diana. En una realización, el método de la invención emplea esas ribozimas de tipo Cech que se dirigen a secuencias de sitios activos de ocho pares de bases que están presentes en un gen diana o secuencia de ácido nucleico.

Las ribozimas pueden estar compuestas de oligonucleótidos modificados (por ejemplo, para mejor estabilidad, dirección, etc.) y pueden sintetizarse químicamente o producirse mediante un vector de expresión. Debido a que las ribozimas, a diferencia de las moléculas antisentido, son catalíticas, se requiere una menor concentración intracelular para su eficacia. Adicionalmente, en ciertas realizaciones, una ribozima puede diseñarse identificando en primer lugar una parte de secuencia suficiente para provocar la inactivación eficaz por ARNi. Después pueden incorporarse partes de la misma secuencia en una ribozima.

Como alternativa, la expresión génica diana puede reducirse dirigiendo secuencias desoxirribonucleotídicas complementarias de la región reguladora del gen (es decir, el promotor y/o los potenciadores) para formar estructuras de triple hélice que evitan la transcripción del gen en células diana en el cuerpo (véase en general Helene, C., Anticancer Drug Des., 6: 569-84 (1991); Helene *et al.*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 660: 27-36 (1992); y Maher, L. J., Bioassays, 14: 807-15 (1992)).

Las moléculas de ácido nucleico para usar en la formación de triple hélice para la inhibición de la transcripción son preferentemente monocatenarias y están compuestas de desoxirribonucleótidos. La composición básica de estos oligonucleótidos debería promover la formación de triple hélice mediante las reglas de formación de pares de bases de Hoogsteen, que generalmente requieren que estén presentes tramos considerables de purinas o pirimidinas en una cadena de una doble cadena. Las secuencias de nucleótidos pueden estar basadas en pirimidina, lo que dará como resultado tripletes de TAT y CGC entre las tres cadenas asociadas de la triple hélice resultante. Las moléculas ricas en pirimidina proporcionan complementariedad de bases con una región rica en purina de una única cadena de la doble cadena en una orientación paralela a esa cadena. Además, pueden seleccionarse moléculas de ácido nucleico que son ricas en purina, por ejemplo, que contienen un tramo de restos G. Estas moléculas formarán una triple hélice con una doble cadena de ADN que sea rica en pares de GC, en la que la mayoría de los restos de purina se localizan en una única cadena de la doble cadena dirigida, dando como resultado tripletes de CGC entre las tres cadenas en la triple cadena.

Como alternativa, las secuencias diana a las que puede dirigirse la formación de triple hélice pueden aumentarse creando una molécula de ácido nucleico denominada "en zigzag". Las moléculas en zigzag se sintetizan de una manera 5'-3', 3'-5' alternante, de modo que forman pares de bases primero con una cadena de una doble cadena y después con la otra, eliminando la necesidad de que esté presente un tramo considerable de purinas o pirimidinas en una cadena de una doble cadena.

Como alternativa, pueden usarse enzimas de ADN para inhibir la expresión del gen diana, tal como el gen de esclerostina. Las enzimas de ADN incorporan algunas de las características mecánicas de las tecnologías tanto antisentido como de ribozimas. Las enzimas de ADN se diseñan de modo que reconozcan una secuencia de ácido nucleico diana particular, de forma muy similar a un oligonucleótido antisentido. Son, sin embargo, también catalíticas y específicamente escinden el ácido nucleico diana.

Las enzimas de ADN incluyen dos tipos básicos identificadas por Santoro y Joyce (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.110.462). La enzima de ADN 10-23 comprende una estructura en bucle que conecta dos ramas. Las dos ramas proporcionan especificidad reconociendo la secuencia de ácido nucleico diana particular mientras que la estructura en bucle proporciona función catalítica en condiciones fisiológicas.

Preferentemente, la secuencia única o sustancialmente única es un segmento rico en G/C de aproximadamente 18 a 22 nucleótidos. El contenido alto en G/C ayuda a asegurar una interacción más fuerte entre la enzima de ADN y la secuencia diana. La secuencia de reconocimiento antisentido específica que dirigirá la enzima al mensaje puede dividirse entre las dos ramas de la enzima de ADN.

Pueden encontrarse métodos para preparar y administrar enzimas de ADN, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.110.462. Adicionalmente, un experto en la materia reconocerá que, como el oligonucleótido antisentido, las enzimas de ADN pueden modificarse opcionalmente para mejorar la estabilidad y mejorar la resistencia a la degradación.

Pueden administrarse oligonucleótidos inhibidores directamente o suministrarse a células por transformación o transfección mediante un vector, incluyendo vectores o plásmidos virales, en los que se ha colocado ADN que codifica el oligonucleótido inhibidor con las secuencias reguladoras apropiadas, incluyendo un promotor, para dar como resultado la expresión del oligonucleótido inhibidor en la célula deseada. Los métodos conocidos incluyen

transfección transitoria convencional, transfección estable y suministro usando virus que varían de retrovirus a adenovirus. Se contempla el suministro de inhibidores de ácido nucleico por replicación o vectores deficientes en replicación. La expresión también puede conducirse por sistemas promotores constitutivos o inducibles (Paddison *et al.*, *Methods Mol. Biol.*, 265: 85-100 (2004)). En otras realizaciones, la expresión puede estar bajo el control de promotores específicos de tejido o desarrollo.

Por ejemplo, pueden introducirse vectores por transfección usando composiciones vehículo tales como Lipofectamine 2000 (Life Technologies) u Oligofectamine (Life Technologies). La eficacia de transfección puede comprobarse usando microscopía de fluorescencia para líneas celulares de mamífero después de cotransfección de pAD3 que codifica hGFP (Kehlenback *et al.*, *J. Cell Biol.*, 141: 863-74 (1998)).

La vía de suministro será la que proporcione el mejor efecto inhibitorio como se mide de acuerdo con los criterios descritos anteriormente. Son eficaces el suministro mediado por liposomas catiónicos, suministro por vectores retrovirales y suministro directo.

La eficacia del oligonucleótido inhibitorio puede evaluarse por cualquiera de varios ensayos, incluyendo reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa o análisis de transferencia de Northern para determinar el nivel de ARNm de esclerostina humana existente, o análisis de transferencia de Western usando anticuerpos que reconocen la proteína de esclerostina humana, después de un tiempo suficiente para la renovación del grupo endógeno después de reprimirse la síntesis de nueva proteína.

Ejemplo

Este ejemplo describe estudios *in vivo* donde un agente de unión a esclerostina redujo el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y aumentó el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso.

Se analizó un estudio en único centro, aleatorio, de doble ciego, controlado por placebo, de dosis individual ascendente en hombres sanos y mujeres posmenopáusicas. Se admitieron aproximadamente 72 sujetos en una de seis cohortes de dosis. Para las cohortes 1, 2, 3a, 4, 5 y 6a, se seleccionaron aleatoriamente ocho mujeres postmenopáusicas sanas para recibir un agente de unión a esclerostina o placebo mediante inyección subcutánea en una relación 3:1 a niveles de dosis de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg, respectivamente. En las cohortes 3b y 6b, 8 hombres sanos recibieron el agente de unión a esclerostina o un placebo por vía intravenosa y por vía subcutánea en una relación 3:3:1:1 (agente de unión a esclerostina por vía intravenosa: agente de unión a esclerostina por vía subcutánea: placebo por vía intravenosa: placebo por vía subcutánea) a un nivel de dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg (reducido a 5 mg/kg), respectivamente. Para las cohortes 3c y 6c, se seleccionaron aleatoriamente cuatro mujeres postmenopáusicas sanas para recibir el agente de unión a esclerostina o placebo por vía intravenosa en una relación 3:1 a un nivel de dosis de 1 mg/kg o 10 mg/kg (reducido a 5 mg/kg), respectivamente.

La terapia anti-esclerostina se controló midiendo los niveles de marcadores de reabsorción del hueso y marcadores de formación del hueso antes de la administración, después al menos cada semana durante 12 semanas después de la administración. Se controlaron los niveles de P1NP y BSAP después de una administración subcutánea de una única dosis de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figuras 1 y 2). Los sujetos a los que se administró dosis a 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg disfrutaron de la mayor elevación de los niveles de P1NP o BSAP (por ejemplo, niveles aumentados menos del 20%).

Los niveles de P1NP en sujetos a los que se administró 1 mg/kg aumentaron aproximadamente el 20% el Día 10 y gradualmente disminuyeron hasta la línea basal aproximadamente el Día 56, mientras que los niveles de BSAP alcanzaron el máximo el Día 14 a aproximadamente 30% por encima de la línea basal. Los niveles de P1NP y BSAP en sujetos a los que se administraron 3 mg/kg alcanzaron un máximo del Día 21 a aproximadamente 100% (P1NP) y 60% (BSAP) de aumento desde la línea basal, y volvieron a la línea basal aproximadamente el Día 56. En sujetos a los que se administraron 5 mg/kg, el nivel de P1NP se elevó a aproximadamente 140% por encima de la línea basal el Día 14 después de la administración, y permaneció elevado el Día 77. En otras palabras, el nivel de P1NP aumentó aproximadamente 140% en dos semanas después del tratamiento. El BSAP aumentó a aproximadamente 115% por encima de la línea basal y permaneció elevado el Día 84. De forma similar, la administración de 10 mg/kg desencadenó un aumento de 180% en los niveles de P1NP aproximadamente el Día 28. Los niveles de P1NP permanecieron elevados durante todo el periodo de control. Los sujetos a los que se administraron 10 mg/kg demostraron un aumento máximo de los niveles de BSAP el Día 21 (125% de la línea basal durante 3 semanas después de la administración), que también permanecieron elevados el Día 84. Los resultados del estudio se ilustran en las Figuras 1 y 2.

También se controló la osteocalcina después de una administración subcutánea, de una única dosis de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figura 3). Los sujetos a los que se proporcionaron menos de 1 mg/kg experimentaron poca elevación de osteocalcina. Los niveles de osteocalcina fluctuaron en pacientes a los que se administró 1 mg/kg, alcanzando un máximo a aproximadamente 30% por encima de la línea basal los Días 21 y 35. Los niveles de osteocalcina alcanzaron un máximo a aproximadamente el 100% por encima

de la línea basal el Día 21 en sujetos a los que se administraron 3 mg/kg, y los niveles permanecieron elevados hasta aproximadamente el Día 56. De forma similar, la administración de 5 mg/kg de agente de unión a esclerostina dio como resultado un aumento del 140% en niveles de osteocalcina el día 28, cuyos niveles permanecieron el Día 84. Los sujetos a los que se administró una dosis de 10 mg/kg demostraron un nivel de osteocalcina máximo de aproximadamente 180% por encima de la línea basal el Día 35. Los niveles de osteocalcina permanecieron elevados por encima de la línea basal hasta al menos aproximadamente el Día 77.

Los niveles del marcador de reabsorción del hueso sCTx también se controlaron (véase Figura 4). Los sujetos a los que se administró placebo y 0,1 mg/kg demostraron reducciones modestas de los niveles de sCTx (por ejemplo, menos del 20%). La administración de 0,3 mg/kg de agente de unión a esclerostina redujo los niveles de sCTx en aproximadamente el 20% el Día 21 (es decir, los niveles de sCTx se redujeron aproximadamente el 20% a las dos semanas después del tratamiento). Los niveles fluctuaron en sujetos a los que se administró una dosis de 1 mg/kg pero alcanzaron aproximadamente el 30% por debajo de la línea basal los Días 10, 28 y 49. Los niveles en los sujetos a los que se administraron 3 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg cayeron al mínimo el Día 14 a aproximadamente 35%, 55% y 55% por debajo de la línea basal, respectivamente, y los niveles permanecieron por debajo de la línea basal cuando se controlaron a continuación. Se proporciona una comparación de los niveles de todos los biomarcadores controlados en la Figura 5.

Los niveles de calcio ionizado en suero se controlaron después de una única dosis subcutánea de agente de unión a esclerostina en mujeres postmenopáusicas sanas (véase Figura 6). Notablemente, los niveles de calcio ionizado no fluctuaron drásticamente a ninguna dosificación. De hecho, todos los sujetos (incluyendo los que recibieron placebo) experimentaron una reducción transitoria modesta en el calcio ionizado en suero de aproximadamente el 5% durante el periodo de control.

Finalmente, se midió la densidad mineral del hueso en la columna y cadera de mujeres postmenopáusicas sanas, que recibieron 1 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, o 10 mg/kg de agente de unión a esclerostina (véase Figura 7). Se observaron aumentos significativos de BMD en la columna, por ejemplo, los Días 28, 56 y 84, particularmente en pacientes que recibieron 5 mg/kg y 10 mg/kg. La BMD en la cadera aumentó menos que la de la columna, pero la BMD se elevó el Día 56 en pacientes a los que se administraron 3 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg. La BMD se elevó más el Día 84 en pacientes a los que se administró una dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

Este ejemplo ilustra la capacidad del método de la invención para reducir los niveles de un marcador de reabsorción del hueso, elevar los niveles de marcadores de la formación del hueso y aumentar la densidad mineral ósea sin alteraciones drásticas en el calcio en suero. El efecto terapéutico de una única dosis de agente de unión a esclerostina es de larga duración, continuando observándose niveles de marcadores de la formación del hueso aumentados y niveles de marcadores de reabsorción del hueso reducidos a los 84 días (12 semanas) después del tratamiento. Además, los datos descritos en el presente documento sugieren que la eficacia terapéutica de la invención tiene ventajas significativas en comparación con otros tratamientos por "desacoplamiento" de la formación del hueso y la reabsorción del hueso para maximizar la formación y mineralización del hueso *in vivo*.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Amgen Inc. Padhi, *et al.*

<120> Métodos de inhibición de la reabsorción del hueso

<130> 31173/43242A

<150> 60/973.024

<151> 17-09-2007

<160> 396

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
1 5 10 15

Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
20 25 30

Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
35 40 45

Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
50 55 60

Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
85 90 95

Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
100 105 110

Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
115 120 125

Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
130 135 140

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

Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
165 170 175

Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
180 185 190

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
1 5 10

10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 3

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

20

<210> 4

ES 2 445 792 T3

<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
1 5 10 15

10 <210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
1 5 10

20 <210> 6
<211> 26
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 6

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15

25 Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
20 25

30 <210> 7
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 7

ES 2 445 792 T3

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

<210> 8
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 8

5

ES 2 445 792 T3

```

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc      60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatttaa actggtttca gcaaaaacca      120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactotca ccatcagcag cctggaggat      240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645

```

<210> 9
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 9

```

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

```

10

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

His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

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

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
 165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
 195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
 210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 10
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 10

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60
 agatgtgatg tccagatgat tcagtcctca tccctcctgt ctgcatcttt gggagacata 120
 gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
 aaaccaggggaggctcctaa gctcctgatc tatggttcaa gcaacttgga agatggggtc 240
 ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
 ggaggggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
 ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaaacg acaaaatggc 540
 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
 ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660

aagacatcaa cttcaccat tgccaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

10

<210> 11
 <211> 443
 <212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 11

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

5

ES 2 445 792 T3

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

<210> 12
 <211> 1332
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 12

ES 2 445 792 T3

gagggtccagc tgcAACagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttghtaagg cttctggata cacattcact gacctacta tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttcag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccc aactaactcc 420
atggtgacce tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcactt ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacggtg cccaccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gccagggat 660
tgtggttcta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgtgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaat cagggtcaac 960
agtccagctt tcctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

<210> 13
<211> 462
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 13

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

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
20 25 30

5

10

ES 2 445 792 T3

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

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 290 295 300

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 305 310 315 320

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 325 330 335

Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340 345 350

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

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 370 375 380

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 420 425 430

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
 435 440 445

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 14
 <211> 1389
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 14

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
 ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
 cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
 gagatecgcg gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
 gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420

5

10

```

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg      480
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat tccctgagc cagtgcaggt gacctggaac      540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc tcccagctg tcctgcagtc tgacctctac      600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      780
aagcccaagg atgtgctcac cactactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      840
atcagcaagg atgateccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca cttccgctc agtcagtgaa      960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt     1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagctctg     1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1380
ggtaaatga                                     1389
    
```

<210> 15
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 15

```

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

Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
           20           25           30

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

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

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
    
```

5

10

ES 2 445 792 T3

				85					90					95			
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg		
			100					105					110				
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln		
		115					120					125					
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr		
	130					135					140						
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln		
145					150					155					160		
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr		
			165						170						175		
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg		
			180					185					190				
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro		
		195					200						205				
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys								
	210					215											

<210> 16
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 16

gacattgtgc	tgacccaatc	tccagcttct	ttgactgtgt	ctctaggcct	gagggccacc	60
atctcctgca	aggccagcca	aagtgttgat	tatgatggtg	atagttatat	gaactggtag	120
cagcagaaac	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	ctgcatccaa	tctagaatct	180
gggatcccag	ccaggtttag	tggcaatggg	tctgggacag	acttcaccct	caacatccat	240
cctgtggagg	aggaggatgc	tgtaacctat	tactgtcaac	aaagtaatga	ggatccgtgg	300
acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaacgggctg	atgctgcacc	aactgtatcc	360
atcttcccac	catccagtga	gcagttaaca	tctggagggtg	cctcagtcgt	gtgcttcttg	420
aacaacttct	accccaaaga	catcaatgtc	aagtggaaga	ttgatggcag	tgaacgacaa	480
aatggcgtcc	tgaacagttg	gactgatcag	gacagcaaag	acagcaccta	cagcatgagc	540
agcaccctca	cgttgaccaa	ggacgagtat	gaacgacata	acagctatac	ctgtgaggcc	600
actcacaaga	catcaacttc	accattgtgc	aagagcttca	acaggaatga	gtgttag	657

10

<210> 17
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 17

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

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

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

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

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

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

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

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

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

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

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 18
 <211> 717
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 18

5

ES 2 445 792 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt      60
gacattgtgc tgacceaatc tccagettct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc      120
atctectgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactgggtac      180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg      360
acgttcggtg gaggcacca gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atctteccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgtag          717

```

<210> 19
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 19

```

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

```

10

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

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 20
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 20

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatcctt tcaacgggtg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
 tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggctca aggaacctca 360
 gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgacag tgacctgga cctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcactgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccia ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780

5

10

```

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccc aggtccagtt cagctggttt      840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttcccac c atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag      960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg     1080
gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact     1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gccatcatg      1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag     1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag     1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                     1350
    
```

<210> 21
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 21

```

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1           5           10           15

Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20           25           30

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

Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
 50           55           60

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

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85           90           95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
 100          105          110

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

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130          135          140
    
```

10

ES 2 445 792 T3

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
195 200 205

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
210 215 220

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

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
245 250 255

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
260 265 270

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
275 280 285

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
290 295 300

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
340 345 350

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

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
385 390 395 400

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

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 22
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 22

atgggatgga actggatcct tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60

gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120

tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180

gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acgggtggtac tacctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagctctatt actgtgcaag atcccattat 360

tacttogatg gttagagtcct ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aaacctcagtc 420

accgtctcct cagccaaaac gacacccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480

gcccaacta actccatggt gaccctggga tgcttggtca agggctatct cctgagcca 540

gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600

ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcaagtactg tcccctccag cacctggccc 660

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaagggt ggacaagaaa 720

attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcocaga agtatcatct 780

gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tccaaaggtc 840

acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccgagg tccagttcag ctggtttgta 900

gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960

ttccgctcag tcagtgaact tcccacatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020

aaatgcaggg tcaacagtgc agctttcctt gcccacatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080

aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140

aaggataaag tcagctctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200

gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260

acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320

ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380

agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

10

ES 2 445 792 T3

<210> 23
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

5

<400> 23

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

10

<210> 24
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Quimera de conejo-ratón

15

ES 2 445 792 T3

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gtcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc      180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcggtg      240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct      300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc      360
ttcccacat ccaagtgagca gttaacatct ggagggtgct cagtctgtg cttcttgaac      420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      540
accctcaagt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag          654
    
```

5 <210> 25
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

10 <400> 25

```

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
          20          25          30

Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
          35          40          45

Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50          55          60
    
```

ES 2 445 792 T3

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95

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

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125

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

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175

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

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

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 26
<211> 720
<212> ADN
<213> Quimera de conejo-ratón

<400> 26

atggacacga gggcecccaac tcagctgctg gggctcctgc tgctctgget cccaggtgcc 60
acatttgccg aagtgctgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactggtt agcctggttt 180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggccccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccaactac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgctttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420

5

10

ES 2 445 792 T3

```
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc      480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga      540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg      600
agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag      660
gccactcaca agacatcaac ttcaccatt  gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag      720
```

5 <210> 27
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 27

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

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

ES 2 445 792 T3

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430

Lys

- 5 <210> 28
- <211> 1302
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Anticuerpo humanizado
- 15 <400> 28

```

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc      60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca      120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc      180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc      240
agtctgacga cgggggacac ggcccgttat ttctgtgccg gaaattggaa cttgtggggc      300
caaggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgtt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg      360
gcccctggat ctgctgccc aactaactcc atgggtgacc tgggatgcct ggtcaagggc      420
tatttccttg agccagtgac agtgacctgg aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac      480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc      540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacggtg cccaccggc cagcagcacc      600
aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgc atgtacagtc      660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact      720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag      780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc cggggaggag      840
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc      900
aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa      960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc     1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcaag ctgacctgca tgataacaga cttcttccct     1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact     1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag     1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac     1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga                          1302
    
```

- 20 <210> 29
- <211> 452
- <212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Anticuerpo humanizado

10

<400> 29

```

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

```

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 420 425 430

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

5 <210> 30
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag      60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgcgca ggctccaggg      180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtg ggacggacta cgcgagctgg      240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt      300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa      360
ggcacccctg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc      420
cctggatctg ctgcccAAC taactccatg gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat      480
ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc      540
ttccagctg tccctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc      600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacggtgccc acccggccag cagcaccaag      660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca      720
gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg      780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc      840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag      900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat      960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc     1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag     1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa     1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag     1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc     1260
aactgggagg caggaataac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac     1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaataga                               1359
    
```

20 <210> 31
 <211> 213

ES 2 445 792 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 31

5

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

<210> 32
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 32

15

ES 2 445 792 T3

```

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
ctaattctgca gtgccagttc aagtgtaagt ttctgtggact ggttccagca gaagccaggc      120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc      180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac totctcacia tcagccgaat ggaggetgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacggt cgggtgctggg      300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtctgtgtct tcttgaacaa cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag      642

```

<210> 33
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 33

```

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1           5           10           15

Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
      20           25           30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
      35           40           45

Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
      50           55           60

Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
      65           70           75           80

```

10

Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
 100 105 110

Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

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

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 34
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 34

atgcattttc aagtgcagat ttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
 agagggcaaa ttgtttcac ccagttcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaac ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtcctt 240
 gctcgttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttcggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccocaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

10

ES 2 445 792 T3

<210> 35
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 35

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

ES 2 445 792 T3

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

Lys

<210> 36
 <211> 1350
 <212> ADN

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 36

	caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg	60
	acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt	120
	caccatcag ggaagaatct ggagtgctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc	180
	tataaccag tectgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta	240
	ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata	300
	gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca	360
	gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc cctgggatct	420
	gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag	480
	ccagtgacag tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct	540
	gtcctgcagt ctgaccteta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg	600
	cccagcgaga ccgtcaactg caacgttgcc caccggcca gcagaccaaa ggtggacaag	660
	aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca	720
	tctgtcttca tcttcccccc aaagccccaa gatgtgctca ccattactct gactcctaag	780
	gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttc	840
	gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc	900
	actttccgct cagtcagtga acttcccata atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag	960
	ttcaaagtca ggggtcaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
	accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg	1080
	gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact	1140
	gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg	1200
	gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag	1260
	gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag	1320
5	aagagcctct cccactctcc tggtaaata	1350

<210> 37

<211> 468

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 37

ES 2 445 792 T3

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
50 55 60

Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85 90 95

Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
130 135 140

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
195 200 205

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
210 215 220

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

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
245 250 255

ES 2 445 792 T3

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

<210> 38
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 38

5

10

atgggcaggc ttacttcttc attctctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60

ES 2 445 792 T3

gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
 ccatcaggga agaactctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
 aaccagtc cc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc togaatagag 360
 gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
 atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaacta actccatggg gaccctggga tgcctgggca agggctatct ccctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatcctcg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagtctg acctctacac tetgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
 agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggg ggacaagaaa 720
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tccaaaggtc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccccgg aggagcagtt caacagcact 960
 tcccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
 aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaataact tcaactgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

5 <210> 39
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser
 1 5

10 <210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 40

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

Gly

20 <210> 41
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 41

```

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr
 1             5             10
    
```

5

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 42

```

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
 1             5             10
    
```

15

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 43

```

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
 1             5
    
```

25

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 44

```

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
 1             5
    
```

35

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 45

```

Asp Cys Tyr Met Asn
 1             5
    
```

40

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

45 <213> *Mus musculus*

<400> 46

```

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1             5             10             15
    
```

50

Gly

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

55 <213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 47

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

5 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 48

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

15 <210> 49
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

35 <210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5

40 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

45 <400> 52

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

50 <210> 53
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

55 <400> 53

Asn Trp Asn Leu
 1

<210> 54

ES 2 445 792 T3

<211> 13
 <212> PRI
 <213> Quimera de conejo-ratón

5 <400> 54

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 55
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

10

<400> 55

15

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

<210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

20

<400> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
 1 5 10

25

<210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
 1 5

35

<210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

40

<400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
 1 5 10 15

45

<210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

50

<400> 59

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

55

<210> 60
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 60

5 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
1 5 10

<210> 61

<211> 7

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 61

15 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 62

<211> 9

20 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5

25 <210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 63

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
1 5 10 15

Trp Arg Pro Ser
20

35 <210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

40 Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
1 5 10 15

Arg Pro Ser Gly
20

45 <210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 65

ES 2 445 792 T3

Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
 1 5 10 15

Pro Ser Gly Pro
 20

5
 <210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 66

Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
 1 5 10 15

Ser Gly Pro Asp
 20

10
 <210> 67
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 67

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
 1 5 10 15

Gly Pro Asp Phe
 20

20
 <210> 68
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 68

Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Asp Phe Arg
 20

30
 <210> 69
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 69

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Asp Phe Arg Cys
 20

40
 <210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 445 792 T3

<400> 70

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

5

<210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5

15

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

25

<210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5

35

<210> 74
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

45

<400> 74

atggacacga	gggccccac	tcagctgctg	gggctcctgc	tgctctggct	cccaggtgcc	60
acatttgctc	aagttctgac	ccagagtcca	agcagttctc	ccgccagcgt	aggcgatcgt	120
gtgactatta	cctgtcaatc	tagtcagagc	gtgtatgata	acaattggct	ggcgtggtac	180
cagcaaaaac	cgggcaaagc	cccgaagctg	ctcatctatg	acgcgtccga	tctggctagc	240
ggtgtgccaa	gccgtttcag	tggcagtggc	agcggtagctg	actttaccct	cacaatttcg	300
tctctccagc	cggaagattt	cgccacttac	tattgtcaag	gtgcttacia	cgatgtgatt	360
tatgccttcg	gtcagggcac	taaagtagaa	atcaaactg			399

50

<210> 75
 <211> 133

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Polipéptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10
 <400> 75

 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
 35 40 45

 Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60

 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 65 70 75 80

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

 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

 Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125

 Val Glu Ile Lys Arg
 130

 15 <210> 76
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

 <400> 76

ES 2 445 792 T3

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagctctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcy gcaggcacct 180
 ggggaagggcc tggagtggtt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240

 tgggcaaagg gccgtttcac catttcccg cacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

5 <210> 77
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 77

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15

 Val His Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45

 Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

 Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser
 65 70 75 80

 Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 85 90 95

 Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
 100 105 110

 Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 115 120 125

 Val Ser Ser
 130

20 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 78

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

5 <210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

15 <210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 81

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

35 <210> 82
<211> 24
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 82

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
20

40 <210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

45 <400> 83

Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
1 5 10 15

Leu Glu Asn Asn
20

50 <210> 84
<211> 20
<212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 84

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

Glu Asn Gly Gly
20

5

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

10

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 85

Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
1 5 10 15

Ser Glu Tyr Ser
20

15

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

20

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 86

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
1 5 10

25

<210> 87

<211> 25

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

30

<400> 87

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

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
20 25

35

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 88

40

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

Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
20

<210> 89

<211> 25

<212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 89

5

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
 20 25

<210> 90
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

10

<400> 90

Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Val
 20

15

<210> 91
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

20

<400> 91

Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser
 1 5 10 15

25

<210> 92
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

30

<400> 92

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 1 5 10 15
 Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
 20

35

<210> 93
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

40

<400> 93

Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

45

<210> 94
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 94

ES 2 445 792 T3

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

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
20

5
<210> 95
<211> 23
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

10
<400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
1 5 10 15

Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
20

15
<210> 96
<211> 18
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
1 5 10 15

20
Phe Arg

25
<210> 97
<211> 22
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
1 5 10 15

30
Tyr Arg Ala Gln Arg Val
20

35
<210> 98
<211> 213
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 98

ES 2 445 792 T3

Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15

Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
 20 25 30

Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
 35 40 45

Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
 50 55 60

Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
 65 70 75 80

Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
 85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
 100 105 110

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
 115 120 125

Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 130 135 140

Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
 145 150 155 160

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
 165 170 175

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
 195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

<210> 99
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 99

5
 10

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

5 <210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr
1 5 10

15 <210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

25 <210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30 <400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

35 <210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40 <400> 104

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

45 <210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

50 <400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

55 <210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

55 <400> 106

ES 2 445 792 T3

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

5
<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 107

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

15
<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 108

20 Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

25
<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30
<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 110

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

40
<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

50
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 112

55 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

ES 2 445 792 T3

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
5
<400> 113

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

10 <210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
15 <400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

20 <210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
25 <400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 116

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
1 5 10

35 <210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
40 <400> 117

ES 2 445 792 T3

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

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 118
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 118

5

ES 2 445 792 T3

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca      60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga      120
tcctccccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc      180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                                642

```

<210> 119
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 119

```

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
1           5           10           15

```

```

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
20           25           30

```

10

ES 2 445 792 T3

Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

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

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 120
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 120

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
 aggggacaaa ttgttctctc ccagttctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180

5

10

ES 2 445 792 T3

ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
 gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 121
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 121

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

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

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

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 122
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 122

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
 tctgcacag cttctggctt caacattaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
 cctgaacagg gectggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat 180
 gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
 cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
 tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccccca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgcc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaagg cactgtgtt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
 gteaacagtg cagcttcc tgcacctc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaatga 1338

10

<210> 123
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 123

ES 2 445 792 T3

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45

Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220

ES 2 445 792 T3

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

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

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 124
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 124

ES 2 445 792 T3

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtg ttacaggggt caattcagag 60
gttcaggtgc agcagtcctgg gccagaactt gtgaagccag ggcctcagtc caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaggcctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacaact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acacctttt tcttactgg ggccaagggg ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcctc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatecctgtc cagcgggtgt cacaccttc cagctgtcct gcagtcctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacc ccgcccagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag taccatctgt ctccatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca acccccggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagcccc tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacctga gggcctgca aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga 1395

<210> 125
<211> 215
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 125

5

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

10

ES 2 445 792 T3

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20 25 30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp Thr Ser Pro Lys Pro Trp
 35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg Arg Ala Asp Ala
 100 105 110

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

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

Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
 145 150 155 160

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
 180 185 190

Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 126
 <211> 648
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 126

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
 tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcct 180

5

10

ES 2 445 792 T3

```

gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag      240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact caggttcggc      300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      420
taccctaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      600
acatcaactt cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag      648
    
```

<210> 127
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 127

5

```

Met Asp Phe His Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1                5                10                15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
 20                25                30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35                40                45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Asp
 50                55                60

Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65                70                75                80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85                90                95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100               105

Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 115               120                125

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

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
 145               150                155                160
    
```

10

ES 2 445 792 T3

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
 195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
 210 215 220

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 128
 <211> 714
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 128

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagctctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
 gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
 cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
 ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
 ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
 aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
 ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctataacctg tgaggccact 660
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

10

<210> 129
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 129

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

Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe

ES 2 445 792 T3

Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300

Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380

Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415

Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 130
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 130

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
 tectgcacag cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
 cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300

5

10

ES 2 445 792 T3

gattatttcc acgatggtae ctctactggt tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcacctct cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgacctg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcag tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctteccagct 540
gtctgcagt ctgaccteta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga actteccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcattg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaaactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctottactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 131
<211> 468
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 131

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

10

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

ES 2 445 792 T3

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350

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

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400

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

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 132
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tgggaaggatt gatcctgaga atgggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagtcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gectgacatc tgagaccact gcegtctatt actgttctag agaggcggat 360
 tatttccaag atggtacctc ctactggtag ttcatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaacta actccatggt gaccctggga tgectgtgca agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcaagtgactg tcccctccag cacctggccc 660

5

10

ES 2 445 792 T3

```

agcgagaccg tcacctgcaa cggtgcccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgccca gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggagg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca     1320
ggaaataactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                           1407

```

<210> 133
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 133

```

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

```

10

ES 2 445 792 T3

115	120	125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile		
130	135	140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu		
145	150	155
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		
180	185	190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
210		

<210> 134
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 134

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctccc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	240
gaagattttg ccacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttccgtacac ttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacctcagc	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

<210> 135
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 135

ES 2 445 792 T3

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 136
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 136

ES 2 445 792 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt cettgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagat tacatctctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatagcg ttccgtacac ttccggaggg      360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccaccaca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 137
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 137

```

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35                               40                               45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65                               70                               75                80

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

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100                              105                              110

```

10

ES 2 445 792 T3

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220

Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

ES 2 445 792 T3

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 138
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 138

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctctctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccattct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgac acacctccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggctcag 780
 tgtgttggg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggta acagtgagc ttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggetccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctccagccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

10

ES 2 445 792 T3

<210> 139
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 139

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

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

<210> 140
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaaagacct tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac      240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctcogca gcctgacatc tgaggactct gcagtcctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctcggatc tgctgcccaa      480
actaaactcca tgggtgacct gggatgctg gtcaagggtc attccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag      660
accgtcacct gcaacggtgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaacct cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tccaactctc ctggtaaatg a                                     1401
    
```

10 <210> 141
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 141

ES 2 445 792 T3

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

<210> 142

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Polinucleótido sintético

<220>

<221> misc_feature

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 142

ES 2 445 792 T3

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc      60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc      120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca      180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctecaacca      240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc      300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat ctccccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatgggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

- 5 <210> 143
- <211> 236
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 143

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1           5           10           15

```

ES 2 445 792 T3

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

<210> 144
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 144

ES 2 445 792 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tctcctctet ccgcatcctg aggcgaccgc      120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa      180
aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt      240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttea cactcaetat ttcctccctc      300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc      360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt ctcatcttc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708

```

5 <210> 145
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 145

```

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

```

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

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

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400

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

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

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

Lys

- 5 <210> 146
- <211> 1347
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 146

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt      60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg      120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcaa attaaccta atagtggagg agcaggctac      180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat      240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgactggg      300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccaggaac aacagttacc      360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccacg gtcttcccc tggcgcctg ctcaggagc      420
    
```

ES 2 445 792 T3

```

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg      480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc      600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca      660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacccctgag      780
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa gaaaagccac gggaggagca gttcaacagc      900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccc a tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccattgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                     1347

```

<210> 147

<211> 468

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 147

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1           5           10           15

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

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

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50           55           60

```

ES 2 445 792 T3

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

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

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

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

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

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

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

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430

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

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

Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 148
 <211> 1404
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 148

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct      120
tgtaaagcaa gcgatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca      180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat      240
caaaaattca aaggagagat tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg      300
gaactgcgat cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgcgcacg acttgggtat      360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgctc      420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc      480
tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg      540
    
```

5

10

ES 2 445 792 T3

```

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag      600
tcttcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa ctteggcacc      660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt      720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca      780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac cctgaggtc      840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg      900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg      960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac     1020
aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc     1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg     1200
gagtgggaga gcaatgggca gccgggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac     1260
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag     1320
gggaacgtct tctcatgttc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag      1380
agcctctccc tgtctccggg taaa                                             1404

```

<210> 149
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 149

```

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

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

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
35           40           45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala

```

10

ES 2 445 792 T3

	100		105		110	
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly	115		120		125	
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile	130		135		140	
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu	145		150		155	160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser		165		170		175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr		180		185		190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser		195		200		205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys	210					

<210> 150
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca	120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca	180
aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tatttcttca ccattagcaa cctggagcaa	240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatagc ttccgtacac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaataag acgggtgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

<210> 151
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 151

ES 2 445 792 T3

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 152
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 152

5

ES 2 445 792 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca      180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca      240
aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg      360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacctcagc      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

<210> 153
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 153

```

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

```

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 154
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 154

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aacccaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggctactc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctctcag ccaaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcctgtcc agcgggtgtc acaacctccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcaacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcacttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaa 960
 tgcaggttca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaacctctc caaaacaaa 1020

10

ES 2 445 792 T3

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acctcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggagggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctcggtaa atga 1344

<210> 155
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 155

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

10

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

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

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

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

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

ES 2 445 792 T3

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 156
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa      180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac      240
caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attggtctac      360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac      480
actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
aggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcactacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380

tcccactctc ctggtaaatg a                                             1401
    
```

10

<210> 157
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 157

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

210

5 <210> 158
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 158

ES 2 445 792 T3

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caattctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 159
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 159

5

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

10

ES 2 445 792 T3

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 160
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat getgcacca ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcaactaca gcatgagcag caccctcagc 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

10

<210> 161
 <211> 447
 <212> PRT

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 161

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

ES 2 445 792 T3

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

<210> 162
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 162

ES 2 445 792 T3

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccactct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccattgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcctctgcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccage 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa a 1341

<210> 163
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 163

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 164
 <211> 1398
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 164

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccas 180
 ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacggtgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaacce cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcctctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 165

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

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

10

ES 2 445 792 T3

<211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 167

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

<210> 168
 <211> 705
 <212> ADN

10

ES 2 445 792 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgetct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatntaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg      360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat getgcaccaa ctgtatccat ctcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcaagtctgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatagagc caccctcagc      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

5

<210> 169

<211> 447

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 169

```

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

```

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 170
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 170

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac 120

caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg ggcaggggac cacggtcacc 360

gtctctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgcc 420

caactaact coatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480

acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540

cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccgg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660

gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780

5

10

tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtaa atga 1344

<210> 171
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 171

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

10

ES 2 445 792 T3

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

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

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

ES 2 445 792 T3

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

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 172
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 172

atgggatgga gctggacctt tctcttccctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagctctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggcctt ctggatatac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagacc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
 gtggagggtc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcactg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gtccaatgc 1020
 aggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140

10

ES 2 445 792 T3

aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctcg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcactctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 173
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 173

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

10

180

185

190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 174
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 174

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttcctgtacac ttcgggaggg 300
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caattctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

10

<210> 175
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 175

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

20

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 176
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgctcgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

5

10

ES 2 445 792 T3

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 177

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

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

<210> 178
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 178

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagacc      120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc      300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg ggcagaggac cacggtcacc      360
gtctctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat      420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg      480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg      540
cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc      600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc      660
agagggtecc caacacataa accctgtcct ccattgccag ctccctaacct cttgggtgga      720
ccatcctctc tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc      780
atggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg      840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac      900
agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag      960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca     1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgccctccacc agaagaagag     1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt     1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaacaa gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc     1200
ctggactctg atggttctta ctcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg     1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg     1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa                                     1350
    
```

10 <210> 179
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 179

ES 2 445 792 T3

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
50 55 60

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

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
145 150 155 160

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
225 230 235 240

ES 2 445 792 T3

Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 260 265 270

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

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

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380

Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460

Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 180
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 180

ES 2 445 792 T3

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctggatatac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa      180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac      360
gatgatatac acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tateccactgg cccctgtgtg tggagataca      480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc      540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag      600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc      660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga      720
gggtccccc aaacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca      780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg      840
gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgacccag atgtccatgt cagctggttc      900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt      960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag     1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaaac catctcaaaa     1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg     1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac     1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtctg      1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg      1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cagcaggggtc tgcacaatca ccacacgact     1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa                                     1407

```

<210> 181
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 181

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

5

10

ES 2 445 792 T3

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

<210> 182
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400>
 182

gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagggctctcc	60
atcagttgca	gggcaagtca	agacattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	120
gatggaactt	ttaaactcct	tatcttctac	acatcaagat	tactctcagg	agtcccatca	180

5

10


```

aggttcagtg gcagtgggtc tggAACAGat tAttctctca ccatttAcAA cctggAgcAA      240
gaagattttg ccacttactt ttGCCAacag ggagatacgc ttccgtAcac tttcggAggg      300
gggacCAaac tggAAataaa acgggctgat gctGcAcCAa ctgtatccat cttccCActa      360
tccagtgagc agttaaAcac tggAggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgAA caacttctac      420
ccCAaagaca tCAatgtCAa gtggaAgatt gatggcagtg aacgacAAAA tggcgTcctg      480
aAcagttgga ctgatcagga cagCAaagac agcAcctaca gcatgAgcag caccctcagc      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgAggCCac tCAaagaca      600
tCAacttCAc ccattgtCAa gagcttCAac aggaatgagt gttAg      645
    
```

<210> 183
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 183

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1           5              10              15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20              25              30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35              40              45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50              55              60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65              70              75              80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85              90              95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100             105

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115             120             125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
 130             135             140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145             150             155             160
    
```

10

ES 2 445 792 T3

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 184
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 184

atgatgtcct ctgetcagtt ccttgggtctc ctggttgcct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatntaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttcggtacac ttctggaggg 360
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gotgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 420
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

10

<210> 185
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 185

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420

5

10

ES 2 445 792 T3

caaactaact ccattggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gaggagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcacttcc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctett acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

<210> 187
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 187

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

10

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

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

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

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

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 188
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400>
 188
 atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggtctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc taccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggct atttocctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtctctgag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacggtgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780

10

ES 2 445 792 T3

```

atcttcccc caagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtagtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccoctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcactacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcaact gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tccactctc ctggtaaatg a                                     1401
    
```

<210> 189
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 189

```

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ser Pro Gly
1           5           10           15

Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
          20           25           30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
          35           40           45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50           55           60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65           70           75           80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
          85           90           95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
          100          105          110

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

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    
```

10

ES 2 445 792 T3

130	135	140																			
Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn						
145					150					155					160						
Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser						
				165					170					175							
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr						
			180					185					190								
Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe						
		195					200					205									
Asn	Arg	Asn	Glu	Cys																	
	210																				

<210> 190
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 190

caaattgttc	tctcccagtc	tccagcattc	ctgtctgtat	ctccagggga	taaggtcaca	60
atgacttgca	gggccagctc	aagtataagt	tacatacact	ggtttcagca	gaagccagga	120
tctccccca	gatcctggat	ttatgccaca	tccaacctgg	cttctggagt	ccctggctgc	180
ttcagtggca	gtgggtctgg	gacctcttac	tctctcacia	tcagcagagt	ggaggtgag	240
gatgctgcca	cttattactg	ccagcagtg	agtagtgacc	cactcacggt	cggtgctggg	300
accaagctgg	agctgaaacg	ggctgatgct	gcaccaactg	tatccatctt	cccaccatcc	360
agtgagcagt	taacatctgg	agggtcctca	gtcgtgtgct	tcttgaacia	cttctacccc	420
aaagacatca	atgtcaagtg	gaagattgat	ggcagtgaac	gacaaaatgg	cgtcctgaac	480
agttggactg	atcaggacag	caaagacagc	acctacagca	tgagcagcac	cctcacgttg	540
accaaggacg	agtatgaacg	acataacagc	tatacctgtg	aggccactca	caagacatca	600
acttcacca	ttgtcaagag	cttcaacagg	aatgagtgtt	ag		642

10

<210> 191
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 191

Met	Asp	Phe	Gln	Val	Gln	Ile	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Ala	Ser
1				5					10					15	

ES 2 445 792 T3

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
 20 25 30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60

Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

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

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 192
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 192

10 atggattttc aagtgcagat ttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc /60

ES 2 445 792 T3

```

agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag      120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag      180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt      240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtgagg      300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      480
taccceaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccattgtt caagagcttc aacaggaatg agtgtagg      708
    
```

<210> 193
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 193

5

```

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

10

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

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

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 194
<211> 1338
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg 60
tcttgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctccagtact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccgaag tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcacc tgtcttcacc 720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcccaaggt cacgtgtggt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagc gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaaac ttcccatcat gcaaccaggc tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagttctga cctgcatgat aacagacttc ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctctg gtaaatga 1338

10

<210> 195
<211> 464
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

ES 2 445 792 T3

<400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
 20 25 30

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

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

ES 2 445 792 T3

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

<210> 196
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 196

ES 2 445 792 T3

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtg ttacaggggt caattcagaa	60
gttcagctgc aacagctctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc	120
tgcacagctt ctggcttcca cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct	180
gaccagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgaca atgggtgagac tgaatttgcc	240
ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta	300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac	360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaagggga ctctggtcac tgtctctgca	420
gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac	480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc	540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac	600
ctctacactc tgagcagctc agtgaactgt cctccagca cctggcccag cgagaccgtc	660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaat tgtgcccagg	720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc	780
cccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttg	840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag	900
gtgcacacag ctccagcagc accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc	960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc	1020
aacagtgacg ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg	1080
aaggtccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc	1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg	1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct	1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac	1380
tctctggtg aatga	1395

<210> 197
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

5

10

ES 2 445 792 T3

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

<210> 198
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

 <400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttctctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

ES 2 445 792 T3

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatthaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 199
<211> 234
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 199

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

10

ES 2 445 792 T3

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 200
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400>
 200
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
 gatctccaga tgacacagac tacttctctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccacg 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

10

<210> 201
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 201

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

ES 2 445 792 T3

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

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

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

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

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 202
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 202

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatocta acagtgggtg ttctggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtctctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

5

10

tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg ggcgaggga caccggtcacc 360
 gtctcctctg ccaaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgccc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcacttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggetccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

<210> 203
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 203

5

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

10

ES 2 445 792 T3

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

ES 2 445 792 T3

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

<210> 204
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttctctc ctgtcaggaa ctctgggtgt cctctctgag 60
 gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
 cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tectctgcc aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctggatc tgctgccc aa 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgectg gtcaagggct atttcctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660

5

10

ES 2 445 792 T3

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacce cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc    1020
agggtaaca gtgcagcttt ccttgcctcc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaaggc    1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat    1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg    1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat    1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat    1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc    1380
tccactctc ctggtaaatg a                                          1401

```

<210> 205
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 205

```

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20                               25                30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35                               40                45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50                               55                60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
 65                               70                75                80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85                               90                95

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
 100                              105                110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

```

10

ES 2 445 792 T3

	115						120						125			
Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	
	130					135					140					
Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	
145					150					155					160	
Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	
				165					170					175		
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	
			180					185					190			
Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	
		195					200					205				
Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys										
	210					215										

<210> 206
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 206

cagattgttc	tcaccagtc	tcagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	gaaggtcacc	60
atgacctgca	ggccagctc	aagtgttaact	tcagttact	tgaactggta	ccagcagaag	120
ccaggatctt	ccccaaact	ctggatttat	agcacatcca	acctggcttc	aggagtccca	180
gctcgcttca	gtggcagtgg	gtctgggacc	tcttactctc	tcacaatcag	cagtgtggag	240
gctgaggatg	ctgccactta	ttactgccag	cagtatgatt	ttttcccatc	gacgttcggt	300
ggaggcacca	agctggaaat	caagcgggct	gatgctgcac	caactgtatc	catcttccca	360
ccatccagtg	agcagttaac	atctggaggt	gcctcagtcg	tgtgcttctt	gaacaacttc	420
taccctaaag	acatcaatgt	caagtggaag	attgatggca	gtgaacgaca	aatggcgtc	480
ctgaacagtt	ggactgatca	ggacagcaaa	gacagcacct	acagcatgag	cagcaccctc	540
acgttgacca	aggacgagta	tgaacgacat	aacagctata	cctgtgaggc	cactcacaag	600
acatcaactt	caccatcgt	caagagcttc	aacaggaatg	agtgt		645

10

<210> 207
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 207

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
 1 5 10 15

Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85 90 95

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

Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125

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

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
 195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
 210 215 220

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 208
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 208

ES 2 445 792 T3

```

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc      60
agaggacaga ttgttctcac ccagttcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag      180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga      240
gtcccagctc gcttcagtg gctgagggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt      300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg      360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccacccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtogtgtg cttcttgaac      480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat      540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t              711

```

<210> 209
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 209

```

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35              40              45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65              70              75              80

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100             105             110

```

10

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320

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

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

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

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 210
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 210

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatecctt acaacgatga tactacctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aagagagacg 300
 gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatecct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acggtgcccc cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtccag aagtatcacc tgtcttcacc 720
 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctcccaaggt cacgtgtggt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca getggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaa 1335

10

ES 2 445 792 T3

<210> 211
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 211

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

ES 2 445 792 T3

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

<210> 212
 <211> 1392

<212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 212

5

```

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcaactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat      180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac      240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc      360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      420
gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggccccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgccaccac gccccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgccaggg      720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc      780
ccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtgtgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctccagcgc accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaacaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
tctcctggta aa                                                                1392
    
```

<210> 213
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 213

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

210

215

<210> 214
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

ES 2 445 792 T3

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttgggga ccgagtaaca      60
atcacatgcc ggcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tottatatac tctacatcta atctcgcacc aggagtccc      180
tctcgatfff caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcaactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcggg      300
ggaggtacaa aagtagaat caagcgtacc gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacc cctgcgaagt cacccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtt                        645

```

5 <210> 215
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 215

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
                20           25           30

```

ES 2 445 792 T3

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85 90 95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 216
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 216

ES 2 445 792 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga      120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa      180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactt cgcatacagga      240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca      300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca      360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtag ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

5 <210> 217
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 217

```

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50          55          60

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

```

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

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

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

ES 2 445 792 T3

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

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 400

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

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

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

<210> 218
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 218

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtaag gaaccactgt taccgtotct 360
 agtgcctcca ccaagggccc atcgggtctt ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggegetct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660

ES 2 445 792 T3

```

cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      720
tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtggtca gcgctctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctcctgt ctccgggtaa a                                          1341

```

5 <210> 219
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 219

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

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

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

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50           55           60

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

His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85           90           95

```


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

ES 2 445 792 T3

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

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

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

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

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

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

Gly Lys
 465

- 5 <210> 220
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt      120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct      180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat      240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcttatatg      300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc      360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccaactgttac cgtctctagt      420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag      480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      540
    
```

ES 2 445 792 T3

```

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      720
aaatgttggtg tcgagtgecc accgtgceca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      900
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      960
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggetga acggcaagga gtacaagtgc     1020
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg      1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1140
caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1380
tcctgtctc cgggtaaa

```

```

5 <210> 221
   <211> 215
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

10 <220>
   <223> Polipéptido sintético

   <220>
   <221> MISC_FEATURE
   <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 221

```

```

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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20           25           30

His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35           40           45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50           55           60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

```


ES 2 445 792 T3

ggcggcaciaa aagtagaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccctctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgccaagt cacccatcag 600
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 223
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 223

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

ES 2 445 792 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 224
<211> 711
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_feature
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 224

```

atggacatga gggccccgcg tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctcctctc cagcatccgt aggcgataga      120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa      180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactc cgcacaggc      240
gttccttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatctcctcc      300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca      360
tttgcgggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaactc ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaaag agactacgag aaacacaaag tctacgctg cgaagtcacc      660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaag agcttcaaca ggggagagtg t      711
    
```

<210> 225
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

ES 2 445 792 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 225

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

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

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

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

ES 2 445 792 T3

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

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

Pro Gly Lys
 450

<210> 226
 <211> 1353

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 226

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat      180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatttcc acgatggtac ctccactggt tacttctgat tctggggccg tggcacccctg      360
gtcacccgtc ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc      420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgectgg tcaaggacta ctccccgaa      480
ccggtgacgg tgtcgtgga ctcaggcgt ctgaccagcg gcgtgcacac cttccagct      540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac      600
ttcggcacc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac      660
aagacagttg agcgc aaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca      720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc      780
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc      900
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc     1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggag     1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccctggtca aaggcttcta cccagcgac     1140
atcgcctggt agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc     1200
atgctggact ccgacggctc cttctcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg     1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctetgca caaccactac     1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                     1353

```

10 <210> 227
<211> 470
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polipéptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 227

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

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

<210> 228
 <211> 1410
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10 <400> 228

 atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat tgaagatt gatcctgaga atgggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
 gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agagggcggat 360
 tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcccgtg caccctggtc 420
 accgtctcta gtgectecac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480
 agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt ccagctgtc 600
 ctacagtcc caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
 ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
 acagttgagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgc cagcaccacc tgtggcagga 780
 ccgtcagttc tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccctt 840
 gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
 agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
 aaaaccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

 <210> 229
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 25

ES 2 445 792 T3

<400> 229

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20     25     30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50     55     60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85     90     95

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

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

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

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165    170    175

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

5 <210> 230
 <211> 639
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>

ES 2 445 792 T3

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 230

5

```

gacatccagt tgacccagtc tccatecttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg      120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg      180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgae      240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg      300
accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct      360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc      420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctccc aatcgggtaa ctcccaggag      480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg      600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt      639
  
```

<210> 231
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 231

ES 2 445 792 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

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

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

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

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

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

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

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

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

<210> 232
<211> 705
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Polinucleótido sintético
<220>

<221> misc_feature

ES 2 445 792 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 232

```

atggacátga gggtecccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagttgac ccagtcctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga      120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa      180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggtecca      240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag      300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgacccact cacgttcggc      360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcttgct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      600
acgtctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag      660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtt      705

```

5

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 233

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20           25           30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35           40           45

```


Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

ES 2 445 792 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 <210> 234
- <211> 1341
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 234

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggetgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

tacgatggta cctacacctg gtttcttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

ES 2 445 792 T3

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggegtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtagg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccaacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtggta cgcgtctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggctc ccaacaaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggta cctgtacctg cctggtaaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca caoctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttcteta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctcctgt ctccgggtaa a 1341

- 5 <210> 235
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 235

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

ES 2 445 792 T3

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

ES 2 445 792 T3

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

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

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

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

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

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

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

Gly Lys
 465

<210> 236
 <211> 1398
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct	180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc	240
ccgaagtcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg	300

ES 2 445 792 T3

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
 gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccata ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg cectgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
 ggactctact cectcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttctgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttggtg tcgagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaa ccatctcaa aaccaaggg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tcctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 237
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

10

<210> 238
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Tyr Thr
 1 5

20

<210> 239
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 239

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

30

ES 2 445 792 T3

5
<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

10
<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15
<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

20
<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25
<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1 5 10

30
<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

40
<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

50
<210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 245

Asp Tyr Asn Met His
1 5

55
<210> 246
<211> 17
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 246

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

5 Gly

<210> 247

<211> 14

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

15 <210> 248
 <211> 5

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 248

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

25 <210> 249

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30 <400> 249

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

Gly

35 <210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 250

40

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

45 <210> 251

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 251

50

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

ES 2 445 792 T3

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 5
 <400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10
 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15
 <400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 20
 <210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25
 <400> 254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 30
 <210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 35
 <210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 40
 <400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 45
 <210> 257
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 50
 <400> 257

ES 2 445 792 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5 <210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 258

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

10 Gly

15 <210> 259
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 259

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

20 <210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 260

Asp Tyr Asn Met His
1 5

30 <216> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 261

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

Gly

40 <210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

50 <210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 263

ES 2 445 792 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5
<210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 264

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

10 Gly

15
<210> 265
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 265

20 Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

25
<210> 266
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

30
<210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35
<400> 267

Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

40
<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45
<400> 268

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

50
<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His
1 5

5 <210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 270

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

25 <210> 272
<211> 5
<212> PRAT
<213> *Mus musculus*

30 <400> 272

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

35 <210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 273

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

40 Gly

45 <210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

50 <210> 275
<211> 10

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His

1 5 10

5 <210> 282
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

10 <210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

20 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 284

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

30 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

40 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 45 <400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
 1 5

50 <210> 287
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 287

ES 2 445 792 T3

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

5 <210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 288

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

10 Asp

15 <210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

20 <210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 290

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

30 <210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 291

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

40 <210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

50 <210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

5 <210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 294

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

15 <210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

25 <210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 296

30 Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

35 <210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

40 <210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

50 <210> 299
<211> 130

ES 2 445 792 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 299

5

```

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

Lys Arg
130
    
```

<210> 300
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 300

```

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc      60
agtgagagaaa ttgtgctcac ccagttctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag      180
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga      240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc      300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc      360
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt                                     390
    
```

15

<210> 301
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 301

ES 2 445 792 T3

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

<210> 302
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 302

atgggatgga actggatcat cttcttctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagctctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggccaag gaacctcggc cacagtctcg 420
 agc 423

<210> 303
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 303

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1          5          10

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35          40          45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50          55          60

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65          70          75

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100         105         110

Gln Trp Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115         120         125

Lys Arg
130

```

- 5 <210> 304
- <211> 390
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- 15 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg      60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc      120
gtgaccatta cctgcagcgt gaggcagcgc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag      180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc      240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc      300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt      360
ggccagggca ccaaactgga aattaaactg

```

- 20 <210> 305
- <211> 141
- <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10 <400> 305

```

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

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

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35          40          45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50          55          60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65          70          75          80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85          90          95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
115        120        125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130        135        140
  
```

15 <210> 306
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <400> 306

ES 2 445 792 T3

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc      120
tgcaaagcga gcggetttaa cattaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg      180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg      240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg      300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg      360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg      420
agc                                          423

```

5 <210> 307
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 307

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1           5           10           15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20           25           30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35           40           45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50           55           60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65           70           75           80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85           90           95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
 100          105          110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115          120          125

```

20 <210> 308
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 308

ES 2 445 792 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggtgtctt gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac      120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatntaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc      360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381

```

<210> 309
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 309

```

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

```

10

<210> 310
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 310

ES 2 445 792 T3

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccactctgag      60
gtccagctgc agcagctctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct      180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat      240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcgggtctatt actgtgcaag atcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc      417
    
```

5 <210> 311
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 311

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1          5          10          15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20          25          30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35          40          45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50          55          60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65          70          75          80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85          90          95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
 100         105         110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115         120         125
    
```

20 <210> 312
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 312

5

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggttgcct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga cegtgtcacc      120
atcacttgcc ggcgaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      180
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      240

cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tetgcaacct      300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggccaaggc      360
accaaggtgg agatcaaacg t                                     381
    
```

<210> 313
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 313

```

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

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

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

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50           55           60

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

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85           90           95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115          120          125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130          135
    
```


ES 2 445 792 T3

<210> 314
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 314

```

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

Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35           40           45

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85           90           95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100           105
  
```

10 <210> 315
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 315

ES 2 445 792 T3

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

<210> 316
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 316

atgaagtcac agaccaggt ctttgatac atgttctgt gttgtctgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtca ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtcacctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

10

<210> 317
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 317

ES 2 445 792 T3

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

<210> 318
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 318

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcaaagctt ctggcttcaa tattaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
 ccgaagttec agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagca gcttgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
 gacccccgct ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

10

<210> 319
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 319

ES 2 445 792 T3

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

5

<210> 320
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 320

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggtt gcgcggcgcg 60
 cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cgggtggcgtg gtatcagcag 180
 aaaccgggca aagcgcgcaa actgctgatt tattgggcga gcaccgcca taccggcgtg 240
 ccgagtcgct ttgagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
 cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
 ggcgccggca ccaaagtgga aattaaacgt 390

10

<210> 321
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido sintético

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 321

ES 2 445 792 T3

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

5 <210> 322
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 322
 atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcgggcg cgaccggcg gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga ggggtttta cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
 ggcagggcc tggaatgat cggccgcat gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
 ccgaaatttc agggccgct gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggg 360
 gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gage 414

20 <210> 323
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 323

ES 2 445 792 T3

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

<210> 324
 <211> 320
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 324

5

ES 2 445 792 T3

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110

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

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320

<210> 325
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 325

5

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

10

ES 2 445 792 T3

<210> 326
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 327

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

10

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5
 <210> 328
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 328

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10
 15
 <210> 329
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 329

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

ES 2 445 792 T3

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

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 332

Àsp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Àsp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 333
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 333

ES 2 445 792 T3

Ala Lys Thr Thr Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

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

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val

ES 2 445 792 T3

				245						250						255
Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	
			260					265					270			
Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	
		275					280					285				
Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	
	290					295					300					
Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	
305					310					315					320	
Ser	Pro	Gly	Lys													

<210> 334
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 334

5

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

10

ES 2 445 792 T3

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

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 336

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

<210> 337
<211> 324
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

15

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgcccaggt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcacccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttgccggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

20

ES 2 445 792 T3

<210> 338
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 338

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

10 <210> 339
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaa gattattata tgcattgggt gcgccagggc 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggcgc cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtgggttac ctattggggc cagggcaccc tgggtgaccgt ctcgagc 357

20 <210> 340
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 340

ES 2 445 792 T3

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag      60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggetgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctggttttac cttoaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct      180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac      240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gggacaaaat ccacgagcac agcctacatg      300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc      420
tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gogccctgct ccaggagcac ctccgagagc      480
acagcggccc tgggetgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg      540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga      600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccttccagca acttcggcac ccagacctac      660
acctgcaacg tagatcacia gccccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa      720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc      780
tccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg      840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg      900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg      960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcagg      1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag      1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag      1140
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttè taccocagcg acatcgcctg ggagtgggag      1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc      1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc      1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc      1380
ctgtctccgg gtaaa      1395

```

<210> 341
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 341

5

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

<210> 342
 <211> 639
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 342

10 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60

ES 2 445 792 T3

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
 cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac acctacggtt cggccaagge 300
 accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggt gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgccc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctccc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
 agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 343
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 343

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

10

ES 2 445 792 T3

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

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

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

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

<210> 344
<211> 705
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 344

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagttctcca tctcctctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt 360
caaggacca aggtggagat caaacgtaag gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaate gggttaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

10

<210> 345
<211> 446
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

ES 2 445 792 T3

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

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

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

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 346
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300

5

10

ES 2 445 792 T3

```

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt      360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag      420
agcacagcgg ccctgggctg cctgggcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc      600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc      660
aaatgttggt tcgagtgcc accgtgccc gacccacctg tggcaggacc gtcagtcttc      720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      780
gtgggtgggg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      840
gtggagggtg ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      900
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc      960
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaagggg     1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1080
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac     1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1320
tcctgtctc cgggtaaa

```

<210> 347
 <211> 465
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 347

5

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1          5          10          15

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

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

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50          55          60

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

```

10

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

ES 2 445 792 T3

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

<210> 348
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctctcc 120
 tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gcctgtgatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgctt ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 660

5

10

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

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

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

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

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

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

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 352
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

ES 2 445 792 T3

<210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

10 <210> 354
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 354

```

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac      120
caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      180
gagatcccag ccaggttag tggcaactggg tctgggacag acttcacocct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc      300
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatggcgtec tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      657
  
```

20 <210> 355
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 355

```

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

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

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

ES 2 445 792 T3

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

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

Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125

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

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

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175

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

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

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 356
 <211> 717
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atgcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg ctagttatat gaattggtac 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcctctatg ctgcatccaa tctagaatct 240

5

10

ES 2 445 792 T3

gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacateccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
 acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 357
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 357

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

10

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

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
 180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 310 315 320

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

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

ES 2 445 792 T3

5 <210> 358
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn
 1 5

10 <210> 359
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Asp

20 <210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
 1 5

30 <210> 361
 <211> 1329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 361

cagggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
 tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcctcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
 gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actettgaca aatcctccag cacagcctat 240
 atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
 35 gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctacagccaaa 360

```

acgacacccc catctgtcta tccaactggcc cctggatctg ctgcccacaaac taactccatg      420
gtgaccctgg gatgcctggg caagggetat ttccctgagc cagtgcacagt gacctggaac      480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac      540
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      660
ggttgaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      720
aagcccaagg atgtgctcac cattaactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtcaa      900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt      960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1080
acctgcatga taacagactt ctccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1200
atctacagca agtcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac cataactgaga agagcctctc ccactctcct     1320
ggtaaatga                                     1329

```

<210> 362
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 362

```

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1           5           10           15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
 20           25           30

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

Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50           55           60

Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
 65           70           75           80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser

```

10

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

ES 2 445 792 T3

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350

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

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363
 <211> 1386
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 363

5

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgtaaggctt ctggtacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttgat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg ggtcaagga acctcagtca cegtctctc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480
 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
 ggatccctgt ccagcgggtg gcacacctc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
 gttgccacc cggccagcag caccaagggt gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780

10

ES 2 445 792 T3

```

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggcca cgtgtgttgt ggtagacatc      840
agcaaggatg atccccgaggt ccagttcagc tggttttagat atgatgtgga ggtgcacaca      900
gctcagacgc aacccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt      960
cccacatgac accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca     1020
gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca     1080
caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc     1140
tgcattgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag     1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcacg     1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggagggcag gaaatacttt cacctgctct     1320
gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctctggt     1380
aatga                                                                 1386

```

<210> 364
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 364

```

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

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

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85           90           95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100           105

```

10

<210> 365
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 365

ES 2 445 792 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatntaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
 cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 366
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 366

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

10

<210> 367
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 367

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggctcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctggtcac cgtctctagt 360

20

ES 2 445 792 T3

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

<210> 371
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 371

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggdcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatztat 180
 gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcbc gtatgatgcb 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcacc cgggtgaccgt ctcgagc 357

10

<210> 372
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 372

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

<210> 373
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 373

gatattcagc tgacccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
 ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240
 ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggcccag 300
 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

10

<210> 374
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5
 <210> 375
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 375
 gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcbc gcgcgaaggc 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtc 360
 tgcgac 366

10
 15
 <210> 376
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

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 Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5

<210> 377
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 377

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaaagcac ctaaactcct cattaactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcttc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
 ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

10

<210> 378
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 378

15

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 445 792 T3

85

90

95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

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

<210> 379
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 379

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagt 369

10

<210> 380
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 380

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

20

<210> 381
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

ES 2 445 792 T3

<400> 381

```

gacatccagc tgaccagag cccagcttc cttccgcat cggttggtga cggagtaaca      60
atcacatgcc ggcctcctc ttcagttaca tctcttatac ttaattggta tcaacaaaaa     120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctgcctc aggagttccc     180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcactccaa    240
ccagaagact tcgccactta ttactgcca caatacgatt tttttccaag cacattcgga     300
ggaggtacaa aagtagaat caag                                             324
  
```

5 <210> 382
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 382

```

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50          55          60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100         105         110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120
  
```

<210> 383

15 <210> 383
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 383

ES 2 445 792 T3

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctggtt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agt 363

<210> 384
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 384

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

10

<210> 385
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 385

gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
 ataacatgca gcgtatcacc aactatatca tcaaatcacc ttcattgggt ccaacagaaa 120
 cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggacatcaa atctcgcac aggcgttctt 180
 tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctcaa 240
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggtcct catatccact cacatttggc 300
 ggcggcacia aagtagaat taaa 324

20

<210> 386
 <211> 125

ES 2 445 792 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 386

5

```

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

<210> 387
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 387

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcttgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat      180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatttcc acgatggtag ctctactggt tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagt                                           375
    
```

15

<210> 388
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 388

ES 2 445 792 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 389
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 389

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggc cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtgagg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
 10 accaaggtgg agatcaaa 318

15 <210> 390
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 390

ES 2 445 792 T3

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

<210> 391
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 391
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggtg cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 agt 363

10

<210> 392
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido sintético

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25

<400> 392

ES 2 445 792 T3

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

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

<210> 393
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 445 792 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 393

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

ES 2 445 792 T3

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

<210> 394
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético
 <220>

10

<221> MISC_FEATURE

ES 2 445 792 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 394

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

ES 2 445 792 T3

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

- <210> 395
- <211> 446
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Polipéptido sintético

ES 2 445 792 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 395

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

ES 2 445 792 T3

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 396
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 445 792 T3

<223> Polipéptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 396

```

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50                               55                               60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
                100                               105                               110

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

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

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

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

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

ES 2 445 792 T3

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

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

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

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

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

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

1. un anticuerpo antiesclerostina para uso en un método para inhibir la reabsorción del hueso en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano un anticuerpo antiesclerostina en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde el anticuerpo antiesclerostina es un anticuerpo o fragmento del mismo que: (a) demuestra una afinidad de unión por esclerostina de SEC ID N°: 1 de menos de o igual a 1×10^{-7} M; y (b) comprende una CDR-H1 de SEC ID N°: 245, una CDR-H2 de SEC ID N°: 246, una CDR-H3 de SEC ID N°: 247, una CDR-L1 de SEC ID N°: 78, una CDR-L2 de SEC ID N°: 79 y una CDR-L3 de SEC ID N°: 80, donde:

SEC ID N°:245 = Asp Tyr Asn Met His;

1 5

SEC ID N°:246 = Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly;

1 5 10 15

SEC ID N°:247 = Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val;

1 5 10

SEC ID N°: 78 = Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn;

1 5 10

SEC ID N°: 79 = Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser;

1 5

y

SEC ID N°: 80 = Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr.

1 5

10

2. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de 1 mg/kg a 3 mg/kg.

- 15 3. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de aproximadamente 2 mg/kg.

4. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de aproximadamente 3 mg/kg.
- 5 5. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar una dosis de 70 a 450 mg.
6. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar una dosis de aproximadamente 140 mg.
- 10 7. El anticuerpo para uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar una dosis de aproximadamente 210 mg.
8. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina se administra al sujeto una vez cada dos semanas.
- 15 9. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el anticuerpo antiesclerostina se administra al sujeto una vez al mes.
- 20 10. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo quimérico.
- 25 11. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano padece un trastorno relacionado con el hueso seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiepiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad juvenil de Paget, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad ósea isquémica, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional, estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, enfermedad posmenopáusica, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.
- 50 12. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano es una mujer postmenopáusica.
- 55 13. El anticuerpo para uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano padece osteoporosis.

**Aumento relacionado con la dosis observado en PINP
después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

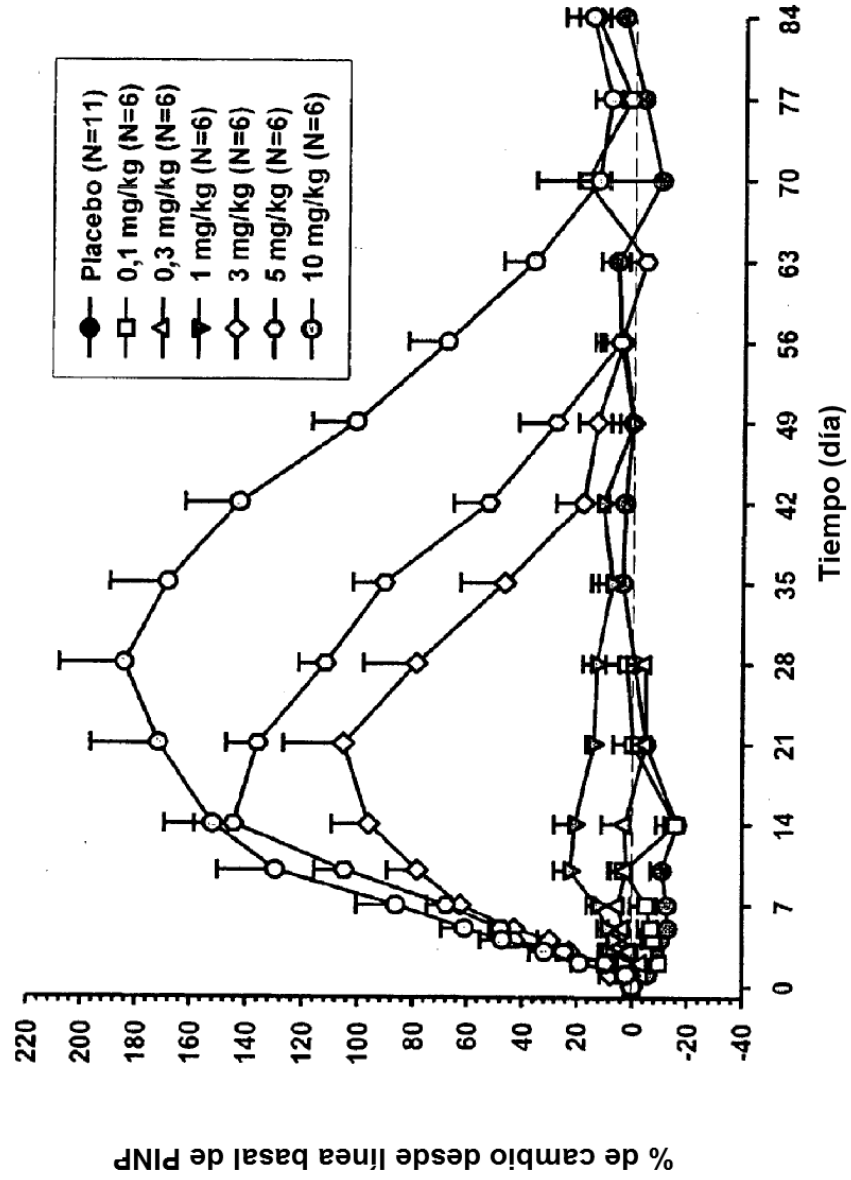


FIGURA 1

Aumento relacionado con la dosis observado en BSAP después de la administración SC en dosis individual de Sci-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

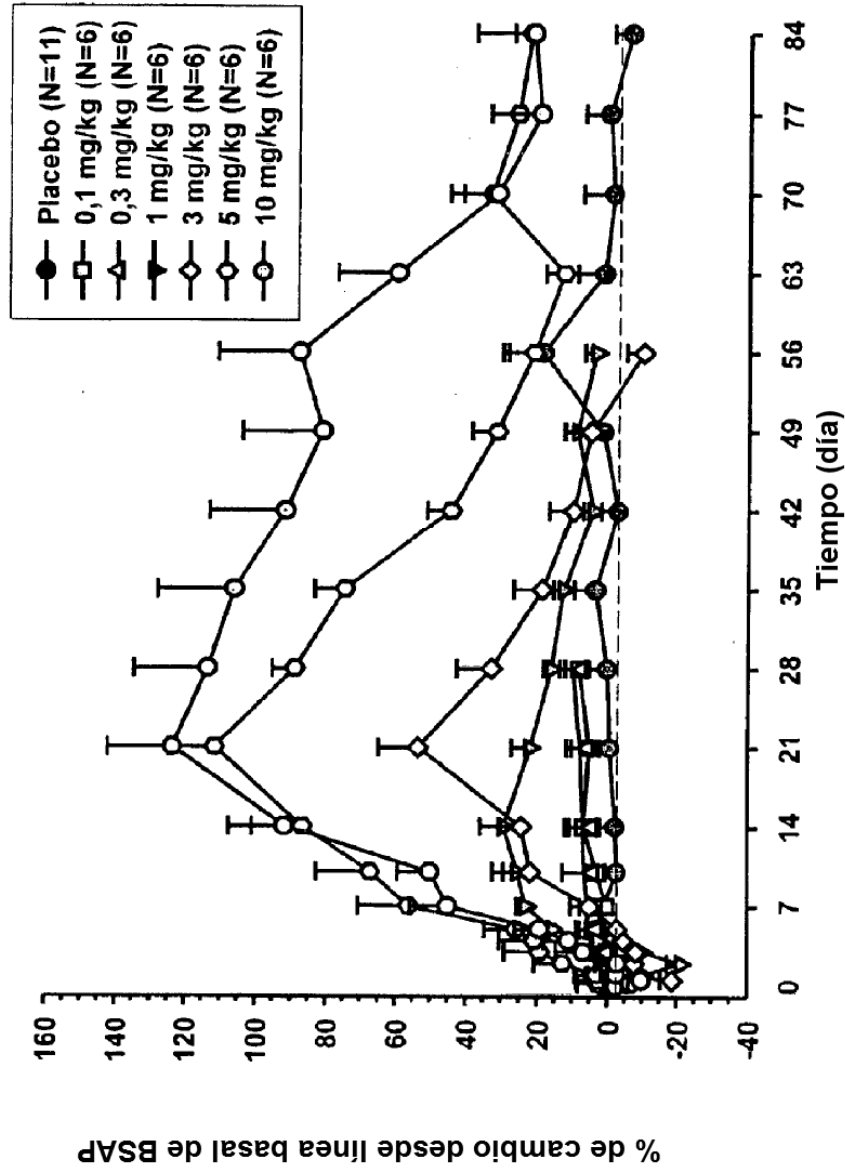


FIGURA 2

Aumento relacionado con la dosis observado en osteocalcina después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

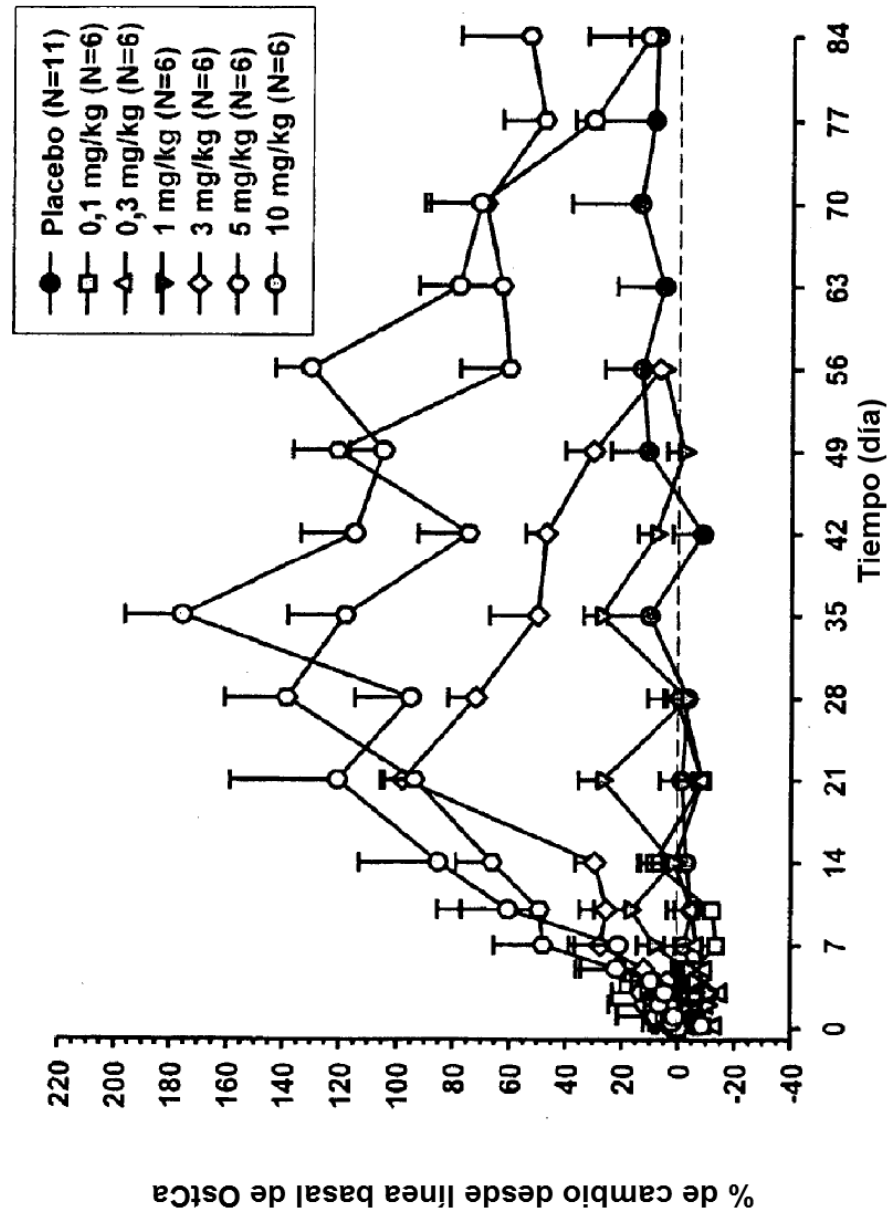


FIGURA 3

**Reducción relacionada con la dosis en sCTX
después de administración SC en dosis individual de Sci-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

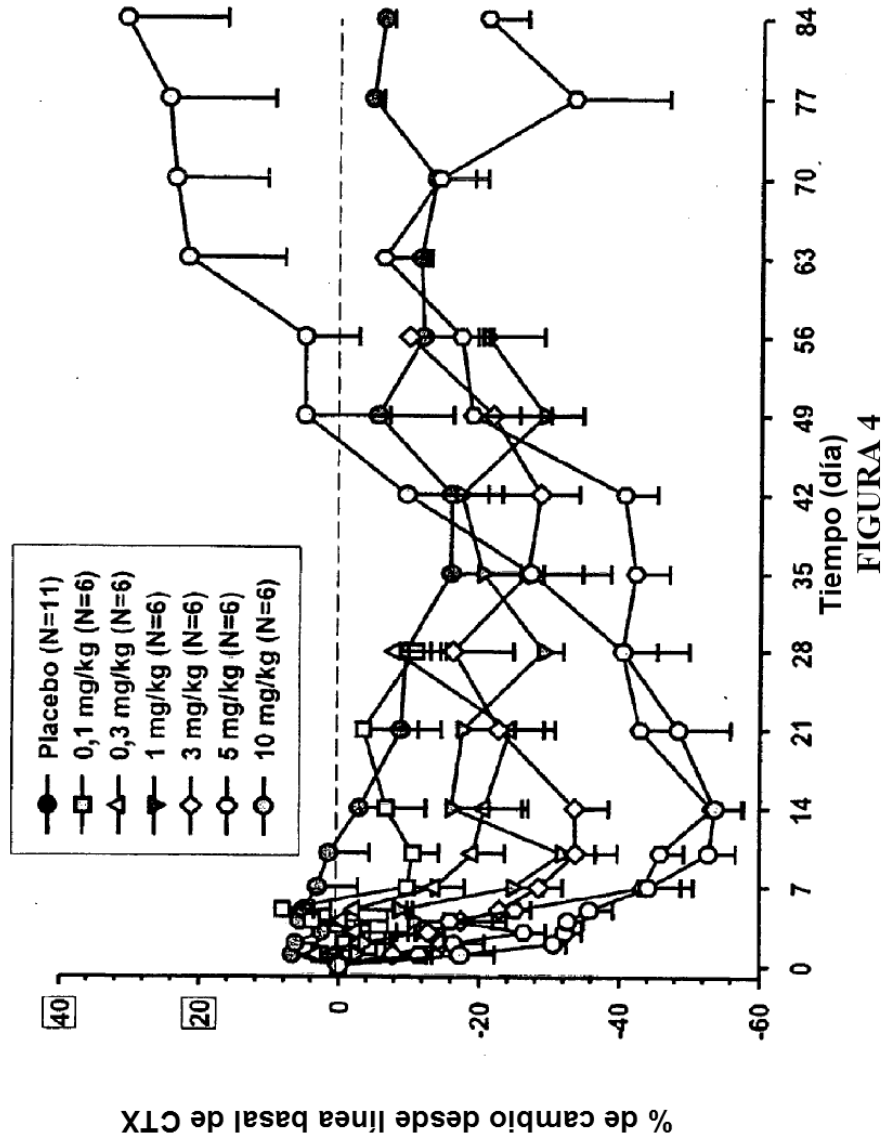


FIGURA 4

Ventana anabólica grande después de dosis SC individuales de 5 y 10 mg/kg de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

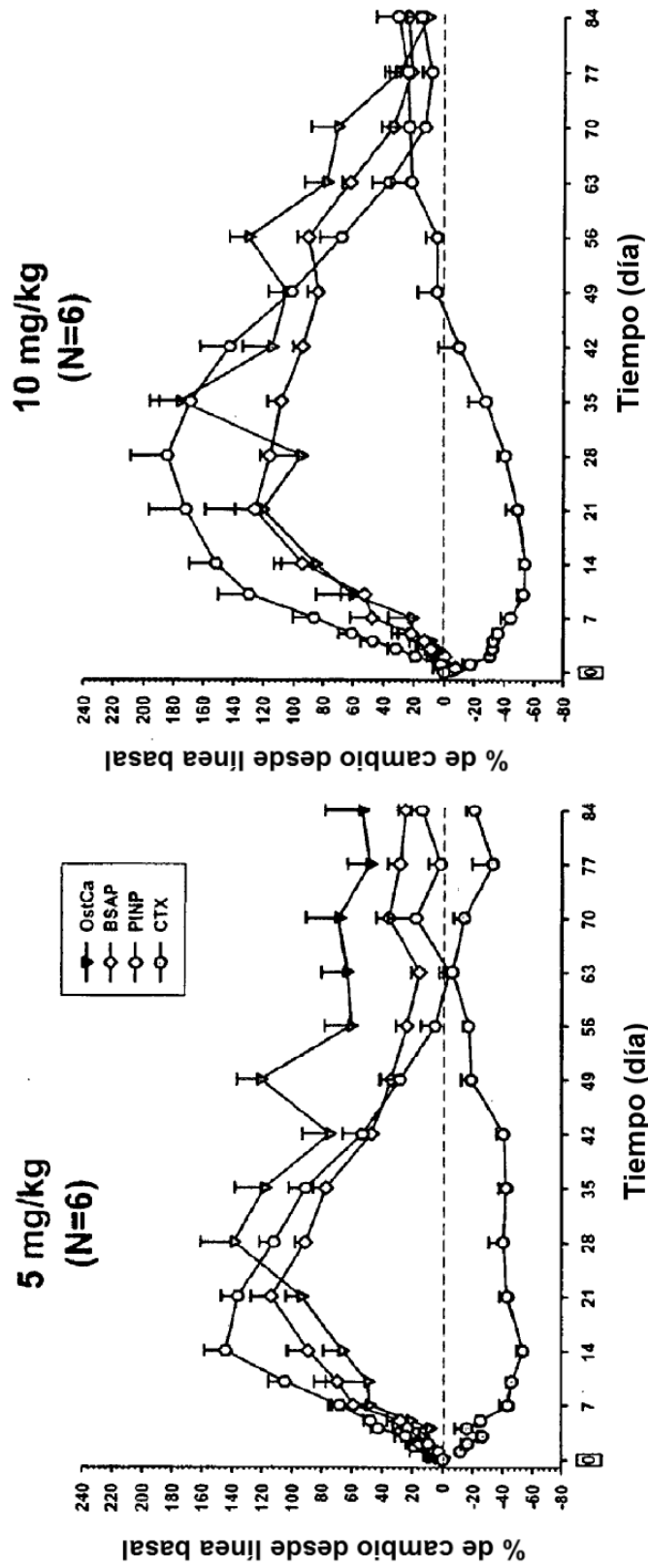


FIGURA 5

Sin cambios clinicamente significativos en el calcio en suero después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

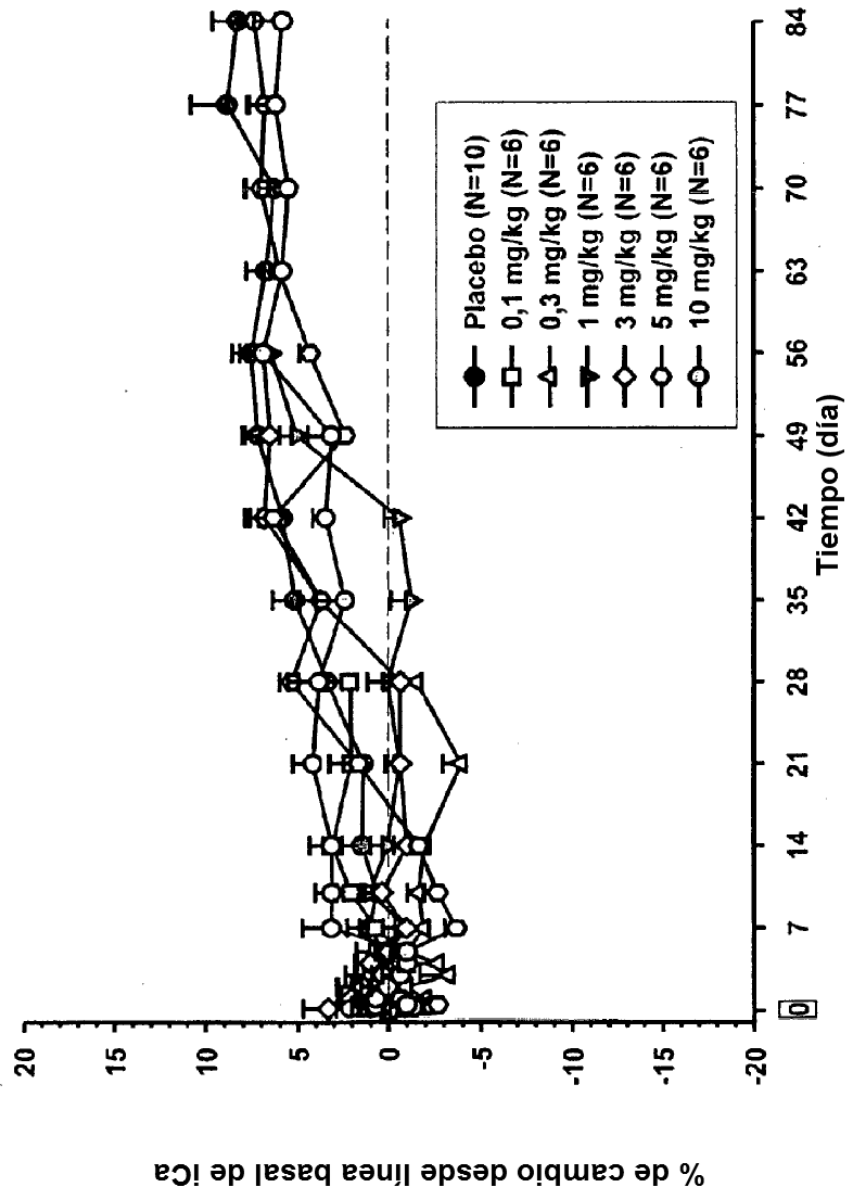


FIGURA 6

Las dosis individuales de Scl-Mab dieron como resultado un aumento de BMD en mujeres postmenopáusicas sanas

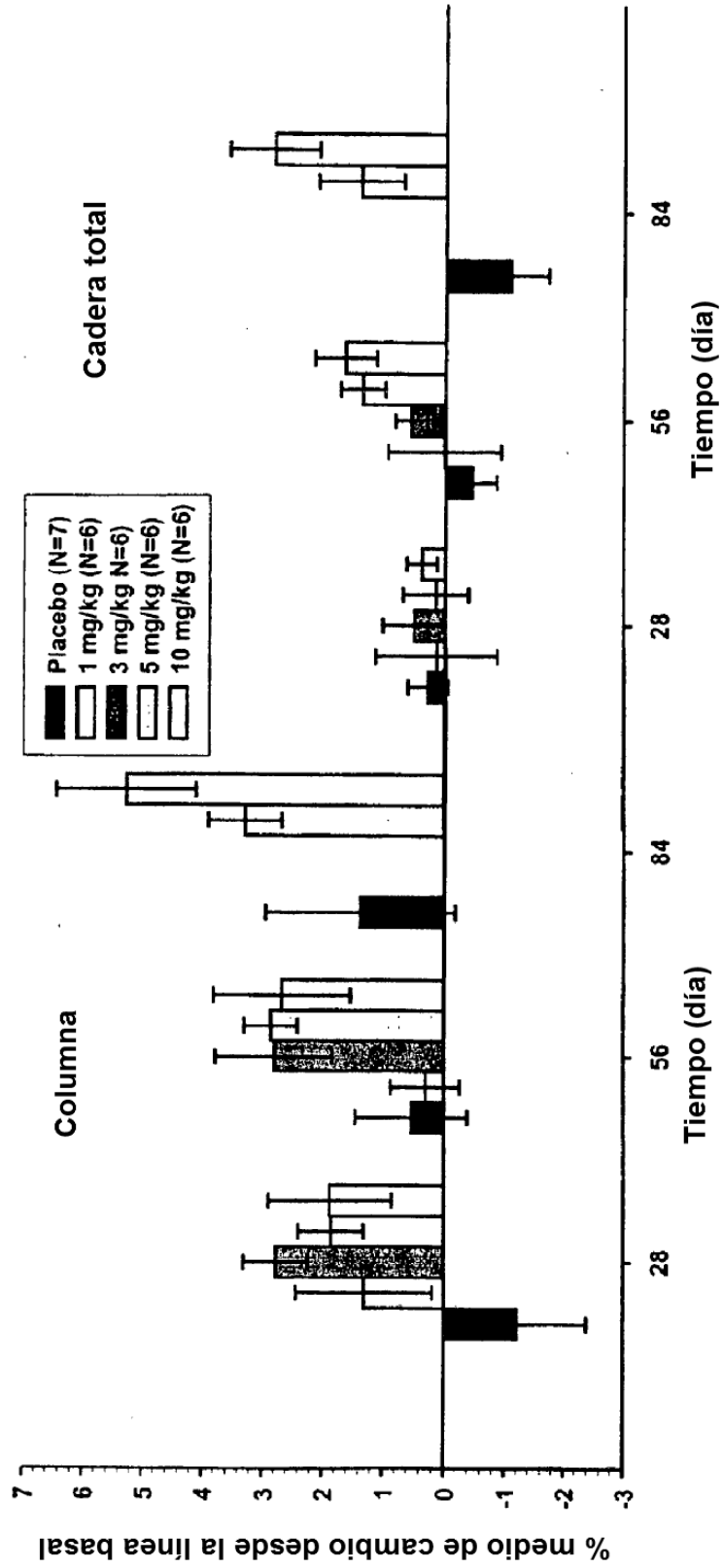


FIGURA 7