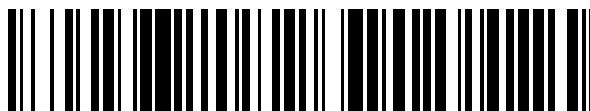


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 761**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 5/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09784478 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2315781**

54 Título: **Antagonistas específicos del receptor FGF-R4**

30 Prioridad:

08.07.2008 FR 0803888

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

03.09.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR

72 Inventor/es:

BAURIN, NICOLAS;
BERNE, PIERRE-FRANÇOIS;
BLANCHE, FRANCIS;
BONO, FRANÇOISE;
CAMERON, BÉATRICE;
DABDOUBI, TARIK;
HERBERT, CORENTIN;
MIKOL, VINCENT y
REMY, ELISABETH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 544 761 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

Antagonistas específicos del receptor FGF-R4

5 La presente invención tiene por objeto unos antagonistas específicos del receptor 4 de FGF (FGF-R4) que permiten inhibir la actividad de este receptor. Estos antagonistas son en particular unos anticuerpos dirigidos específicamente contra el receptor 4 de FGF (FGF-R4).

10 La presente invención tiene también por objeto la utilización terapéutica de estos antagonistas, en particular en el campo de la angiogénesis y en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

15 Los FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos) se consideran entre las primeras moléculas descritas como capaces de estimular la proliferación, migración y diferenciación de células vasculares *in vitro* e *in vivo*. Una bibliografía abundante describe la inducción de la angiogénesis y la formación de capilares sanguíneos *in vitro* e *in vivo* por los FGF. Los FGF están igualmente implicados en la angiogénesis tumoral que promueve la formación de vasos sanguíneos reclutados por el tumor.

20 La familia de los FGF humanos está compuesta de al menos 23 miembros que poseen todo un dominio central conservado de 120 aminoácidos. Ejercen su actividad biológica interactuando con sus receptores de alta afinidad de tipo tirosina-quinasa (FGF-R) y heparán sulfato proteoglicanos, componentes presentes en la mayor parte de las superficies celulares y matrices extracelulares (sitio de unión de baja afinidad) para formar un complejo ternario. Algunos FGF presentan una alta afinidad por diversos FGF-R aunque otros activan específicamente un receptor o una isoforma de un receptor.

25 Se ha identificado un ligando específico de FGF-R4 por Xie *et al.* (Cytokine, 1999, 11:729-35.) Este ligando, denominado FGF19, es un ligando de alta afinidad por FGF-R4 exclusivamente y cuya unión al receptor depende de la heparina o de los heparán-sulfatos. Se ha identificado el FGF19 en el animal adulto, únicamente a nivel de hepatocitos y del intestino delgado, donde regula la síntesis de ácido biliar por el hígado. Sería un factor de crecimiento que interviene durante el desarrollo embrionario y estaría implicado en el desarrollo del cerebro fetal en el pez cebra y en el hombre.

30 Se describen otros ligandos de FGF-R4, como el FGF1 o FGF2. Estos ligandos activan considerablemente el FGF-R4 pero no son específicos de FGF-R4: se unen también a otros FGF-R (Ornitz *et al.* J. Biol. Chem., 1996, 271:15292-7).

35 La activación del receptor FGF-R4 conduce a diversos tipos de señalizaciones celulares. Entre éstas, la forma más clásica que corresponde a la implantación de una vía de señalización por cascada de fosforilación a raíz de una estimulación de FGF-R4 por el FGF. Esta inducción conduce a la autofosforilación del dominio tirosina quinasa de FGF-R4 y sirve para iniciar una vía de señalización intracelular dependiente de las fosforilaciones de otras proteínas de señalización, tales como AKT, p44/42, JNK etc. Esta señalización por fosforilación varía según el tipo celular y según los co-receptores o las moléculas de adhesión presentes en la superficie de estas células. (Calallaro *et al.*, Nat. Cell Biol. 3/7, 650-657 (2001); Stadler *et al.*, Cell. Signal. 18/6, 783-794. (2006); Lin. *et al.*, J Biol Chem., 2007, 14:27277-84. (2007)). Otra forma de señalización importante para los FGF-R, incluyendo FGF-R4, es la internalización del receptor después de la activación en asociación con su ligando. Este mecanismo no depende de la actividad tirosina quinasa del receptor, sino de una corta secuencia en C-terminal de FGF-R4 (Klingenberg *et al.*, J. Cell Sci., 113/Pt10:1827-1838 (2000)).

50 Se describen cuatro formas distintas de FGF-R4 en la bibliografía. Una forma de tamaño completo con 2 variantes polimórficas en la posición 388, a saber el FGF-R4 Gly388, que es la forma normal del receptor, y la forma Arg388, que se describe en el ámbito de diversos tumores (Bange *et al.*, Cancer Res. 62/3, 840-847 (2002); Spinola *et al.*, J Clin Oncol 23, 7307-7311 (2005); Stadler *et al.*, Cell. Signal. 18/6, 783-794. (2006)). Se ha descubierto igualmente una forma soluble expresada en células tumorales mamarias (Takaishi *et al.*, Biochem Biophys Res Commun., 2000, 267:658-62). Se ha descrito una cuarta forma, troncada en la parte extracelular, en algunos adenomas hipofisarios (Ezzat *et al.*, J Clin Invest., 2002, 109:69-78).

55 El FGF-R4 se expresa principalmente en los tejidos derivados del endodermo tales como el tracto gastrointestinal, el páncreas, el hígado, los músculos y las glándulas suprarrenales.

60 El FGF-R4 es conocido en la bibliografía por tener diversos papeles celulares, de los cuales los tres principales se describen a continuación:

65 En primer lugar, este receptor está implicado en el control de diferentes procesos de diferenciación celular *in vitro* e *in vivo* como la diferenciación y la regeneración de los músculos esqueléticos, la diferenciación del tejido mesenquimatoso, la osteogénesis o incluso en la formación de los alvéolos durante el desarrollo hepático postnatal.

En segundo lugar, el FGF-R4 se describe en el control de la homeostasis del ácido biliar y del colesterol e intervendría en el control de la adiposidad. Además, el equilibrio entre la producción del ácido biliar y la del colesterol está controlado por el FGF-R4 *in vitro* e *in vivo*.

5 En tercer lugar, el FGF-R4 está implicado en algunos fenómenos tumorales como el desarrollo de carcinomas hepatocelulares o cánceres de colon, en la proliferación de células de fibroadenomas mamarios, células epiteliales de cánceres de mama, como la motilidad de células de carcinomas de mama o colorrectales. La implicación tumoral del FGF-R4 está mayoritariamente asociada a la aparición de polimorfismo (Gly388Arg) correlacionado con la aceleración de la progresión tumoral de tumores mamarios y colorrectales (Bange *et al.*, Cancer Res. 62/3, 840-847. 2002), prostáticos (Wang *et al.*, Clin. Cáncer Res. 10/18, 6169-6178, 2004) o hepáticos (Nicholes *et al.*, Am. J. Pathol. 160/6, 2295-307, 2002). Este polimorfismo está también asociado a un mal pronóstico en el ámbito de los sarcomas (Morimoto *et al.*, Cancer 98/10, 2245-2250, 2003), de adenocarcinomas pulmonares (Spinola *et al.* Oncol 23, 7307-7311, 2005) o sarcomas escamosos (da Costa Andrade *et al.*, Exp Mol Pathol 82, 53-7, 2007). También se ha descrito la sobreexpresión de FGF-R4 en algunas líneas de cánceres pancreáticos (Shah *et al.*, J. Clin Oncogene 21/54, 8251-61, 2002) y correlacionada con la malignidad de los astrocitomas (Yamada *et al.* Neurol. Res. 24/3, 244-8, 2002). Además, el uso de un anticuerpo monoclonal anti-FGF19 en modelos *in vivo* de xenoinjertos de tumores de colon o en modelos de carcinomas hepatocelulares, muestra que la inactivación del FGF19 y, por lo tanto, el bloqueo de la activación de FGF-R4 puede ser beneficioso en el tratamiento de cáncer de colon o de hígado.

20 Se admite en la bibliografía que las parejas FGF/FGF-R1 y FGF/FGF-R2 participan en la formación de nuevos vasos sanguíneos en un contexto normal o patológico. Sin embargo, nunca se ha estudiado la potencial implicación de FGF-R4 en el control de este fenómeno celular. Hasta ahora, en efecto, se ha supuesto que la activación de la angiogénesis está mediada por FGF-R1 y/o FGF-R2 (Presta *et al.*, Cytokine Growth Factor Rev., 2005, 16:159-78).

25 Se describen en la bibliografía ejemplos de antagonistas de FGF-R4, en particular: pequeñas moléculas, pero no dirigen el FGF-R4 de manera específica, conllevando así efectos indeseables. Así, las pequeñas moléculas químicas inhibidoras del dominio tirosina-quinasa que inhiben diversos FGF-R, así como otros receptores tirosina-quinasa se han descrito por Thompson *et al.* (Thompson *et al.* J Med Chem., 2000, 43:4.200-11). Se han descrito también pequeñas moléculas químicas inhibidoras de FGF-R por asociación con su parte extracelular en la solicitud WO2007/080325.

30 Se han estudiado también anticuerpos como los anticuerpos anti-FGFR1 y/o anti-FGFR4, descritos en las solicitudes internacionales WO 2005/066211 o por Chen *et al.* (Hybridoma 24/3, 152-159, 2005). La solicitud WO 2005/037235 describe unos anticuerpos antagonistas de FGF-R para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Por otra parte, se describen anticuerpos anti-FGF-R4 agonistas en la solicitud WO03/063893.

35 Más recientemente, se ha descrito un anticuerpo específico de FGFR4, denominado 10F10, en las solicitudes WO2008/052796 y WO2008/052798; éste es capaz de inducir la apoptosis de células cancerosas de origen renal y de células neuronales.

40 La presente invención tiene por objeto un antagonista del receptor FGF-R4, caracterizado por que se une específicamente a éste.

45 De manera ventajosa, dicho antagonista es un anticuerpo específico del receptor FGF-R4.

En un modo de realización, el antagonista objeto de la invención se une al dominio D2-D3 del receptor FGF-R4. En un modo de realización ventajoso, el antagonista objeto de la invención se une al dominio D2 del receptor FGF-R4. En una forma incluso más ventajosa, el antagonista se une a la secuencia SEC ID NO 70.

50 De manera ventajosa el antagonista específico del receptor FGF-R4 tiene un K_D en comparación con el receptor FGF-R4 determinado mediante la técnica Biacore inferior a $10E-8$ M, inferior a $5 \times 10E-9$ M, inferior a $2 \times 10E-9$ M o inferior a $1 \times 10E-9$ M.

55 En un modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 es activo al mismo tiempo contra FGF-R4 humano y FGF-R4 murino.

En otro modo de realización ventajoso el antagonista específico del receptor FGF-R4 es activo al mismo tiempo contra FGF-R4 humano, FGF-R4 murino y FGF-R4 de rata.

60 En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende al menos una CDR que presenta una secuencia idéntica a las SEC ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 108, 109 o 110, o al menos una CDR cuya secuencia difiera de uno a dos aminoácidos con respecto a las secuencias SEC ID NO 9, 10, 11, 12, 13, 14, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 108, 109 o 110, siempre que los anticuerpos conserven su especificidad de unión.

En un modo de realización particularmente ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencia SEC ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 85, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 108, 109 o 110 o las CDR cuyas secuencias difieran de uno a dos aminoácidos con respecto, respectivamente, a las secuencias citadas anteriormente, siempre que eso no modifique la especificidad de unión de los anticuerpos al receptor FGF-R4.

En un modo de realización ventajoso, los anticuerpos de la invención comprenden al menos una cadena pesada y al menos una cadena ligera, comprendiendo dicha cadena pesada tres secuencias que tienen CDR de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEC ID NO: 9, 10 y 11 o 73, 74 y 75, 83, 84 y 85 o 93, 94 y 95 o 103, 104 y 105, comprendiendo tal cadena ligera tres secuencias que tienen CDR de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en las SEC ID NO: 12, 13 y 14 o 78, 79 y 80 o 88, 89 y 90 o 98, 99 y 100 o 108, 109 y 110.

En un modo de realización ventajoso, las partes variables de la cadena pesada del anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 6, 77, 87, 97 o 107.

En un modo de realización ventajoso, las partes variables de la cadena ligera del anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 8, 72, 82, 92 o 102.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con la secuencia SEC ID NO: 5, 76, 86, 96 o 106.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con la secuencia SEC ID NO: 7, 71, 81, 91 o 101.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada que comprende una parte variable de secuencia polipeptídica SEC ID NO: 6, 77, 87, 97 o 107.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera que comprende una parte variable de secuencia polipeptídica SEC ID NO: 8, 72, 82, 92 o 102.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 5 y 7 o 71 y 76 o 81 y 86 o 91 y 96 o 101 y 106.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 6 y 8 o 72 y 77 o 82 y 87 o 92 y 97 o 102 y 107.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende unas secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% de las SEC ID NO: 2 y/o SEC ID NO: 4; o SEC ID NO: 72 y/o SEC ID NO: 77; o SEC ID NO: 82 y/o SEC ID NO: 87; o SEC ID NO: 92 y/o SEC ID NO: 97; o SEC ID NO: 102 y/o SEC ID NO: 107.

En un modo de realización particularmente ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende una cadena pesada codificada por una secuencia nucleotídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 1.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada de secuencia polipeptídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 2.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera codificada por una secuencia nucleotídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 3.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera de secuencia polipeptídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 4.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 1 y 3.

5 En un modo aún más ventajoso, el anticuerpo antagonista específico de FGF-R4 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia SEC ID NO 2 y una cadena ligera que comprende la secuencia SEC ID NO 4.

El anticuerpo compuesto por una cadena pesada de secuencia SEC ID NO 2 y una secuencia ligera SEC ID NO 4 se denominará 40-12 a continuación en la solicitud.

10 En un modo de realización de la invención, los anticuerpos específicos de FGF-R4 son activos al mismo tiempo contra FGF-R4 humano, FGF-R4 murino y FGF-R4 de rata.

En un modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 induce una inhibición de las vías celulares AKT/p38.

15 En un modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 induce una inhibición de las vías celulares Erk1/2.

20 En un modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 induce una inhibición de las vías de señalización celular controladas por FGF-R4.

En otro modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 induce una inhibición de la proliferación celular tumoral.

25 En aún otro modo de realización ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 induce una inhibición de la angiogénesis.

En otro modo de realización particularmente ventajoso, el antagonista específico del receptor FGF-R4 presenta una afinidad por FGF-R4 10 veces superior a su afinidad por los otros receptores por FGF.

30 En un modo de realización particularmente ventajoso, el anticuerpo según la invención es un anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4.

35 En un modo de realización, el anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende una cadena ligera cuya parte variable está codificada por una secuencia nucleotídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 29 o a la secuencia SEC ID NO 31.

40 En otro modo de realización el anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende una cadena ligera cuya parte variable es idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 30 o a la secuencia SEC ID NO 32.

45 En otro modo de realización, el anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende una cadena ligera cuya parte variable está codificada por una secuencia idéntica a la secuencia nucleotídica SEC ID NO 29 o la secuencia SEC ID NO: 31.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende una cadena pesada cuya parte variable está codificada por una secuencia idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 33, a la secuencia SEC ID NO 35 o a la secuencia SEC ID NO 37.

50 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada cuya parte variable es idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID N° 34, a la secuencia SEC ID NO 36 o a la secuencia SEC ID NO 38.

55 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada codificada por una secuencia nucleotídica SEC ID NO 33 y/o SEC ID NO: 35 y/o SEC ID NO: 37.

60 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humanizado antagonista específico del receptor FGF-R4 cuyas secuencias humanizadas de la secuencia SEC ID NO: 30 o 32 se utilizan en combinación con las secuencias humanizadas de las secuencias SEC ID NO: 34, 36 o 38.

65 En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 73, 74, 75, 78, 79 y 80 o las CDR cuyas secuencias difieren de uno a dos aminoácidos con respecto, respectivamente, a las secuencias citadas anteriormente, siempre que eso no modifique la especificidad de unión del anticuerpo al receptor FGF-R4.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 83, 84, 85, 88, 89 y 90 o las CDR cuyas secuencias difieren de uno a dos aminoácidos con respecto, respectivamente, a las secuencias citadas anteriormente, siempre que eso no modifique la especificidad de unión del anticuerpo al receptor FGF-R4.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 93, 94, 95, 98, 99 y 100 o las CDR cuyas secuencias difieren de uno a dos aminoácidos con respecto, respectivamente, a las secuencias citadas anteriormente, siempre que eso no modifique la especificidad de unión del anticuerpo al receptor FGF-R4.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 103, 104, 105, 108, 109 y 110 o las CDR cuyas secuencias difieren de uno a dos aminoácidos con respecto, respectivamente, a las secuencias citadas anteriormente, siempre que eso no modifique la especificidad de unión del anticuerpo al receptor FGF-R4.

En un modo de realización preferido de la invención, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 83, 84, 85, 88, 89 y 90.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena pesada comprenden una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 76, 86, 96 o 106.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena ligera comprenden una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 71, 81, 91 o 101.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende una cadena pesada que comprende una parte variable codificada por una secuencia proteica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con la secuencia SEC ID NO: 77, 87, 97 o 107.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera que comprende una parte variable codificada por una secuencia proteica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con la secuencia SEC ID NO: 72, 82, 92 o 102.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 71 y 76, o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 81 y 86, o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 91 y 96, o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 101 y 106.

La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 72 y 77, o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 82 y 87, o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 92 y 97, o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 102 y 107.

En un modo de realización ventajoso, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la SEC ID NO: 72 y/o SEC ID NO: 77.

En otro modo de realización ventajoso, el anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende unas secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la SEC ID NO: 82 y/o SEC ID NO: 87,

En otro modo de realización ventajoso, el anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende unas secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la SEC ID NO: 92 y/o SEC ID NO: 97.

En otro modo de realización ventajoso, el anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 comprende unas secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la SEC ID NO: 102 y/o SEC ID NO: 107.

En un modo de realización preferido, la presente invención tiene por objeto un anticuerpo antagonista humano específico del receptor FGF-R4, que comprende una cadena ligera codificada por una secuencia nucleotídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 82 y que comprende una cadena ligera de secuencia polipeptídica idéntica al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a la secuencia SEC ID NO 87.

De manera aún más preferida, la presente invención tiene por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 82 y 87.

5 El anticuerpo compuesto por una cadena pesada de secuencia SEC ID NO 77 y una secuencia ligera SEC ID NO 72 se denominará clon 8 a continuación en la solicitud.

El anticuerpo compuesto por una cadena pesada de secuencia SEC ID NO 87 y una secuencia ligera SEC ID NO 82 se denominará clon 31 a continuación en la solicitud.

10 El anticuerpo compuesto por una cadena pesada de secuencia SEC ID NO 97 y una secuencia ligera SEC ID NO 92 se denominará clon 33 a continuación en la solicitud.

15 El anticuerpo compuesto por una cadena pesada de secuencia SEC ID NO 107 y una secuencia ligera SEC ID NO 102, se denominará clon 36 a continuación en la solicitud.

El campo de la presente invención no se limita a los anticuerpos que comprenden estas secuencias. En efecto, todos los anticuerpos que se unen de manera específica a FGF-R4, teniendo una acción antagonista sobre este receptor, entran en el campo de la presente invención.

20 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4, conjugado con un agente citotóxico.

25 La presente invención tiene por objeto el uso de un antagonista específico del receptor FGF-R4, en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis.

La presente invención tiene por objeto el uso de un antagonista específico del receptor FGF-R4, en el tratamiento de un cáncer.

30 La presente invención tiene por objeto el uso de un antagonista específico del receptor FGF-R4 en el tratamiento de los hepatocarcinomas o de cualquier otro tipo de cáncer hepático.

La presente invención tiene por objeto el uso de un antagonista específico del receptor FGF-R4 en el tratamiento del cáncer de páncreas.

35 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo específico del receptor FGF-R4 útil al mismo tiempo en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis y en el tratamiento de los hepatocarcinomas o de cualquier otro tipo de cáncer hepático.

40 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo específico del receptor FGF-R4 útil al mismo tiempo en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis, en el tratamiento de los hepatocarcinomas o de cualquier otro tipo de cáncer hepático, en el tratamiento del cáncer de páncreas, órganos del tracto gastrointestinal o cualquier otro órgano que exprese FGF-R4. La presente invención tiene por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.

45 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo según la reivindicación 1 para su uso para inhibir el crecimiento tumoral simultáneamente con la inhibición de la angiogénesis.

50 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 y 2, para su uso en el tratamiento de los hepatocarcinomas o de cualquier otro tipo de cáncer hepático.

La presente invención tiene por objeto un anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del cáncer de páncreas.

55 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, que se une al dominio D2-D3 del receptor FGF-R4.

La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, que se une al dominio D2 del receptor FGF-R4.

60 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un K_D frente al receptor FGF-R4 determinado mediante la técnica Surface Plasmon Resonance (Biacore) inferior a $10E-8M$.

65 La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, que es activo al mismo tiempo contra FGF-R4 humano y FGF-R4 murino.

- La presente invención tiene por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 9, 10, 11, 12, 13 y 14; o 73, 74, 75, 78, 79 y 80; u 83, 84, 85, 88, 89 y 90; o 93, 94, 95, 98, 99 y 100; o 103, 104, 105, 108, 109 y 110, en las que una de las CDR puede diferir de uno a dos aminoácidos con respecto a una al menos de las secuencias citadas anteriormente, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión para su utilización en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- La presente invención tiene por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 cuya parte variable de su cadena pesada comprende una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 5, 76, 86, 96 o 106, y cuya parte variable de su cadena ligera comprende una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80% de identidad con la secuencia SEC ID NO: 7, 71, 81, 91 o 101, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión para su utilización en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- La presente invención tiene por objeto un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 cuya secuencia comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 2 y 4; o 6 y 8; o 72 y 77; u 82 y 87; o 92 y 97; o 102 y 107, o unas secuencias que corresponden a estas secuencias que tienen al menos el 80% de identidad con ellas, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión para su utilización en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- La presente invención tiene por objeto un anticuerpo específico del receptor FGF-R4 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que es un anticuerpo humanizado. La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según la reivindicación 12, caracterizado por que comprende una cadena variable ligera que presenta al menos el 80% de identidad con una de las secuencias polipeptídicas SEC ID NO 30 o 32, y una cadena variable pesada que presenta al menos el 80% de identidad con una secuencia SEC ID NO 34, 36 o 38.
- La presente invención tiene por objeto un anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que es un anticuerpo conjugado a un agente citotóxico.
- La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende un antagonista específico del receptor FGF-R4 y excipientes.
- La presente invención tiene por objeto un método de tratamiento de un cáncer que comprende la administración al paciente de un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4.
- La presente invención tiene por objeto un método de tratamiento de una enfermedad asociada a un aumento patológico de la angiogénesis, que comprende la administración al paciente de un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4.
- La presente invención tiene por objeto un procedimiento de selección de un anticuerpo monoclonal antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende las etapas siguientes:
- inmunización en el ratón
 - extracción de nódulos linfáticos en los ratones y
 - criado de los sobrenadantes de hibridomas
- La presente invención tiene por objeto una línea celular que produce unos anticuerpos antagonistas específicos del receptor FGF-R4.
- La presente invención tiene por objeto un procedimiento de producción de un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4, que comprende cultivar una línea celular que produce unos anticuerpos antagonistas del receptor FGF-R4.
- La presente invención tiene por objeto un medicamento que comprende un anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4.
- La presente invención tiene igualmente por objeto un polinucleótido que codifica para un polipéptido específico de FGFR4 seleccionado del grupo constituido por las SEC ID NOS: 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 30, 32, 34, 36, 38, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 110, y por las secuencias idénticas al menos en el 80%, 90%, 95% o el 99% a una de estas secuencias.
- La presente invención tiene por objeto un polinucleótido que codifica para un polipéptido antagonista específico del receptor FGF-R4 cuyas secuencias presentan al menos el 80% de identidad con una de las secuencias siguientes:

SEC ID NOS 2 y 4; o SEC ID NOS 6 y 8; o SEC ID NOS 9, 10, 11, 12, 13 y 14; o SEC ID NOS 30 o 32 y 34 o 36 o 38; o SEC ID NOS 72 y 77; o SEC ID NOS 73, 74, 75, 78, 79 y 80; o SEC ID NOS 82 y 87; o SEC ID NOS 83, 84, 85, 88, 89 y 90; o SEC ID NOS 92 y 97; o SEC ID NOS 93, 94, 95, 98, 99 y 100; o SEC ID NOS 102 y 107; o SEC ID NOS 103, 104, 105, 108, 109 y 110, siempre que el polipéptido que codifica conserve la especificidad de unión, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.

La presente invención tiene por objeto un polinucleótido caracterizado por que presenta una secuencia que presenta al menos el 80% de identidad con una de las secuencias SEC ID NOS 1 y 3; o SEC ID NOS 5 y 7; SEC ID NOS 29 o 31, y 33, 35 o 37; o SEC ID NOS 71 y 76; o SEC ID NOS 81 y 86; o SEC ID NOS 91 y 96; o SEC ID NOS 101 y 106, siempre que el polipéptido que codifica conserve la especificidad de unión antagonista al receptor FGF-R4, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.

La presente invención tiene por objeto un vector recombinante que comprenda un polinucleótido tal como se ha descrito anteriormente o que codifique un polipéptido tal como se ha descrito anteriormente.

Con el fin de permitir la expresión de cadenas pesadas y/o cadenas ligeras del anticuerpo antagonista del receptor FGF-R4, objeto de la invención, los polinucleótidos que codifican para dichas cadenas se insertan en los vectores de expresión. Estos vectores de expresión pueden ser unos plásmidos, unos YAC, unos cósmidos, unos retrovirus, unos episomas derivados de EBV, y todos los vectores que el experto en la materia puede juzgar apropiados para la expresión de tales cadenas.

La presente invención tiene por objeto una célula hospedante que comprenda un vector recombinante tal como se ha descrito anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene por objeto el uso de anticuerpos antagonistas dirigidos específicamente contra FGF-R4 (sin reacción cruzada con FGF-R1, R2 o R3) para la inhibición de la angiogénesis y del crecimiento tumoral.

De manera inesperada, los inventores han demostrado que el FGF-R4 desempeña un papel activo y específico en el control de la angiogénesis.

Esta función del FGF-R4 no se había demostrado o propuesto nunca antes. Por consiguiente, este receptor se puede utilizar como diana para tratar las patologías que presenten una disfunción angiogénica. Los ligandos del FGF-R4 capaces de modular su actividad son por lo tanto unos agentes terapéuticos potenciales para numerosas patologías relacionadas a la angiogénesis.

La presente invención se puede utilizar por lo tanto en el tratamiento de todas las patologías que implican una desregulación de la angiogénesis y que necesitan una inhibición de ésta. Las patologías consideradas pueden ser el cáncer, con el uso de los antagonistas según la invención como inhibidores de la angiogénesis tumoral, o las patologías para las cuales se describe una desregulación de la angiogénesis como: la degeneración macular relacionada con la edad o DMLA, las enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la osteoartritis, las colitis, los úlceras o cualquier enfermedad inflamatoria de los intestinos, la aterosclerosis o incluso en el tratamiento de la obesidad.

En un modo aún más ventajoso, el anticuerpo se une a un epítipo comprendido en el dominio que comprende los aminoácidos 144 a 365 del receptor de FGF-R4.

En un modo aún más ventajoso, el anticuerpo se une a un epítipo comprendido en el dominio D2 del receptor de FGF-R4, correspondiendo este epítipo a los aminoácidos 145 a 242 descritos en la secuencia SEC ID NO 70.

Un anticuerpo, también denominado inmunoglobulina, está compuesto por dos cadenas pesadas idénticas ("VH") y dos cadenas ligeras idénticas ("VL") que se unen por un puente disulfuro. Cada cadena contiene una región constante y una región variable. Cada región variable comprende tres segmentos denominados "regiones que determinan la complementariedad" ("CDRs") o "regiones hipervariables", que son principalmente responsables de la unión al epítipo de un antígeno.

El término "VH" hace referencia a las regiones variables de una cadena pesada de inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye las cadenas pesadas de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab)'.

El término "VL" hace referencia a las regiones variables de una cadena ligera de inmunoglobulina de un anticuerpo, que incluye las cadenas ligeras de un fragmento Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' o F(ab)'.

Por "fragmento de anticuerpo" se entiende cualquier parte de éste: Fab (unión Fragmento antígeno), Fv, scFv (Fv de cadena sencilla), Fc (Fragmento cristizable). Preferentemente, estos fragmentos funcionales serán unos fragmentos de tipo Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, Fab', scFv-Fc o diabodies, que poseen en general la misma especificidad

de fijación que el anticuerpo monoclonal, quimérico o humanizado de los cuales proceden. Según la presente invención, unos fragmentos de anticuerpos de la invención se pueden obtener a partir de anticuerpos monoclonales, quiméricos o humanizados, mediante métodos tales como la digestión por enzimas, como la pepsina o la papaína y/o por escisión de puentes disulfuro por reducción química.

Por "regiones CDR o CDRs", se entiende designar las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas, como se define por Kabat *et al.* (Kabat *et al.*, Sequences of proteins of immunological interest, 5^a Ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH, 1991 y ediciones posteriores). Existen 3 CDRs de cadena pesada y 3 CDRs de cadena ligera. La terminología CDR o CDRs se utiliza aquí para designar según los casos, una de estas regiones o varias, incluso el conjunto de estas regiones que contienen la mayoría de los residuos de los aminoácidos responsables de la unión afín del anticuerpo por el antígeno o el epítipo que reconoce. Las regiones más conservadas de los dominios variables se denominan regiones o secuencias FR para «estructura» o regiones «armazones».

En otro modo de realización de la invención, el antagonista específico de FGF-R4 es un anticuerpo quimérico.

Por "anticuerpo quimérico" se entiende un anticuerpo en el que la región constante, o una porción de ésta, se modifica, reemplaza o cambia, tal que la región variable esté unida a una región constante de una especie diferente o pertenezca a otra clase o subclase de anticuerpos.

Se entiende también por "anticuerpo quimérico" un anticuerpo en el que la región variable, o una porción de ésta, se modifica, reemplaza o cambia, tal que la región constante esté unida a una región variable de una especie diferente o pertenezca a otra clase o subclase de anticuerpos.

Los métodos de producción de anticuerpos quiméricos son conocidos por el experto en la materia. Véase, por ejemplo, Morrison, 1985, Science, 229:1202; Oi *et al.*, 1986, Bio Techniques, 4:214; Gillies *et al.*, 1989, J. Immunol. Methods, 125:191-202; patentes US N^{os} 5,807,715; 4,816,567 y 4,816,397.

Estas versiones quiméricas del anticuerpo pueden consistir en la fusión de las partes variables VL y VH a las partes constantes de Ckappa y CH (IgG1) de origen humano para generar un anticuerpo monoclonal quimérico.

La parte CH (IgG1) también se puede modificar por mutaciones puntuales para aumentar la afinidad del fragmento Fc por el receptor FcγRIIIa y por lo tanto aumentar las funciones efectoras del anticuerpo (Lazar *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 103: 4005-4010; Stavenhagen *et al.*, 2007, Cancer Res. 67: 8882-8890).

La presente invención incluye las versiones humanizadas de los anticuerpos.

Por "anticuerpo humanizado" se entiende un anticuerpo que contiene principalmente unas secuencias de inmunoglobulina humanas. Este término hace referencia en general a una inmunoglobulina no humana que se ha modificado por incorporación de secuencias humanas o de residuos encontrados en las secuencias humanas.

En general, los anticuerpos humanizados comprenden uno o típicamente dos dominios variables en los que todo o parte de las regiones CDR corresponden a partes resultantes de la secuencia de la misma familia, no humana y en los que todo o parte de las regiones FR son las resultantes de una secuencia de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado puede comprender entonces al menos una porción de una constante de inmunoglobulina (Fc), en particular de la inmunoglobulina humana de la referencia seleccionada.

Se busca también obtener un anticuerpo que sea inmunógeno como mínimo en un humano. Así, es posible que uno o dos aminoácidos de una o varias CDR se modifique mediante un aminoácido menos inmunógeno para el hospedante humano, esto sin reducir sustancialmente la especificidad de unión del anticuerpo al FGF-R4. Del mismo modo, los residuos de las regiones armazones pueden no ser humanos y es posible que no estén modificados ya que no contribuyen al potencial inmunogénico del anticuerpo.

Existen varios métodos de humanización conocidos por el experto en la materia para modificar un anticuerpo de la misma familia, no humano, en un anticuerpo menos inmunógeno para el humano. No es obligatoriamente necesaria una identidad global de las secuencias con un anticuerpo humano. En efecto, la identidad global de la secuencia no es necesariamente un indicador predictivo de una inmunogenicidad reducida y la modificación de un número limitado de residuos puede conducir a unos anticuerpos humanizados que presentan un potencial inmunogénico muy atenuado en el hombre (Molecular Immunology (2007) 44, 1986-1998).

Diversos métodos son por ejemplo la inclusión de las CDR (injerto) (documentos EPO 0 239 400; WO 91/09967 y patentes U.S. N^o 5,530,101 y 5,585,089), el rejuvenecimiento (documentos EPO 0 592 106; EPO 0 519 596; Padlan, 1991, Molec Imm. 28(4/5):489-498; Studnicka *et al.*, 1994, Prot Eng. 7(6):805-814 y Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973) o incluso la mezcla de cadenas (patente U.S. 5,565,332).

La presente invención se refiere en particular a anticuerpos humanizados cuyas partes variables son modificadas según la siguiente tecnología:

Las cadenas ligeras y pesadas más similares a las cadenas correspondientes del anticuerpo murino anti-FGF-R4 40-12 son identificadas por comparación con el Banco de Datos de Proteínas (H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne. *Nucleic Acids Research*, 2000, 28:235-242). La alineación de secuencias utiliza el algoritmo BLAST (J Mol Biol. 1990 Oct. 215:403-410). Se trata de estructuras tridimensionales que responden a los códigos PDB 1NDM y 1ETZ, que se han utilizado respectivamente para construir los modelos por homología de cadenas ligeras y pesadas de dominios variables. Estos modelos tridimensionales se afinan a continuación minimizando su energía potencial con el procedimiento estándar implementado en el programa MOE (Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group, Quebec, Canadá). Se realiza después una simulación de dinámica molecular (DM) a partir de estos modelos tridimensionales minimizados del anticuerpo con el programa Amber (D. A. Case, T. E. Cheatham, III, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K. M. Merz, Jr., A. Onufriev, C. Simmerling, B. Wang y R. Woods. *J. Computat. Chem.* 2005, 26:1668-1688). Esta simulación tiene lugar con las tensiones armónicas aplicadas a los átomos del esqueleto proteico a una temperatura de 500 K, durante un tiempo de 1,1 nanosegundos, en un modelo de disolvente implícito, tal como se implementa en el método generalizado de Born (Gallicchio & Levy, *J Comput Chem* 2004, 25:479-499). Se extraen así diez conformaciones diversas de esta primera simulación a razón de una conformación tridimensional cada cien picosegundos durante el último nanosegundo de la simulación. Estas diez diversas conformaciones se someten cada una a continuación a una simulación de dinámica molecular, sin tensiones sobre el esqueleto proteico, a una temperatura de 27°C, durante 2,3 nanosegundos, en un modelo de disolvente implícito tal como se implementa en el método generalizado de Born. Las uniones que implican un átomo de hidrógeno son restricciones con el algoritmo SHAKE (Barth. *et al.*, *J Comp Chem*, 1995, 16:1192-1209), el paso es de 1 femto segundo y la simulación tiene lugar según la ecuación de Langevin a volumen constante y una temperatura constante de 27°C. Para cada una de las diez simulaciones de dinámica molecular, las últimas dos mil conformaciones extraídas a la frecuencia de un par de picosegundos, se utilizan a continuación para cuantificar, para cada aminoácido del anticuerpo a humanizar, la desviación de las posiciones de los átomos con respecto a una conformación media, denominada medoide, del aminoácido. El conjunto del análisis descrito a continuación se realiza con el lenguaje script Scientific Vector Language (SVL) del programa MOE. La conformación medoide del aminoácido es la conformación resultante de la dinámica molecular que es la más próxima a la conformación media calculada a partir de la posición de los átomos de todas las conformaciones del aminoácido. La distancia utilizada para detectar la conformación medoide es la desviación cuadrática media de las distancias escalares entre los átomos de dos conformaciones del aminoácido. De manera similar, la desviación de las posiciones de los átomos de una conformación de un aminoácido con respecto a la conformación medoide se cuantifica calculando la desviación cuadrática media de las distancias escalares entre los átomos del aminoácido de una conformación de la simulación y los mismos átomos de la conformación medoide. A continuación, es comparando la desviación cuadrática media de las posiciones de los átomos de un aminoácido dado (i) promediado sobre el conjunto de diez simulaciones de dinámica molecular (Fi), a la desviación cuadrática media de las posiciones de todos los aminoácidos del anticuerpo promediado sobre el conjunto de diez simulaciones de dinámica molecular (Fm) como se decide si el aminoácido es bastante flexible para ser considerado que puede interactuar potencialmente con los receptores de células T y provocar la activación del sistema inmunitario. Un aminoácido i se considera flexible si presenta un resultado de flexibilidad Zi por encima de 0,15 tal como se define a continuación: $Z_i = (F_i - F_m)/F_m$. Se identifican así 45 aminoácidos como flexibles en el dominio variable del anticuerpo, con exclusión de la región que determina la complementariedad al antígeno (RDC) y de su entorno inmediato. Se define el entorno inmediato de la RDC como cualquier aminoácido cuyo carbono alfa se sitúa a una distancia de 5 Angstrom (Å) o menos de un carbono alfa de la RDC.

Los movimientos de los 60 aminoácidos más flexibles del anticuerpo, durante los 20 nanosegundos (10 x 2 ns) de simulación, se comparan a continuación con los movimientos de los aminoácidos correspondientes de 49 modelos por homología de secuencias germinales humanas de anticuerpos, para cada uno de los cuales las diez simulaciones de dinámica molecular (10 x 2 ns) se han realizado según el mismo modo de realización. Los 60 aminoácidos más flexibles excluyen la región que determina la complementariedad al antígeno (RDC) y su entorno inmediato. Los 49 modelos humanos de secuencias germinales del anticuerpo se han construido combinando sistemáticamente las 7 cadenas ligeras humanas más frecuentes (vk1, vk2, vk3, vk4, vlamba1, vlamba2, vlamba3) y las 7 cadenas pesadas humanas más frecuentes (vh1a, vh1b, vh2, vh3, vh4, vh5, vh6) (*Nucleic Acids Research*, 2005, Vol. 33, Database issue D593-D597).

La similitud del anticuerpo a humanizar con los 49 modelos de secuencias humanas germinales se cuantifica preparando un muestreo de las posiciones de algunos átomos de los 60 aminoácidos flexibles de un anticuerpo, durante las diez dinámicas moleculares, mediante una misma representación cúbica tridimensional de resolución 1Å. Se habla de similitud cuádrdimensional. La representación tridimensional utilizada comprende 445740 puntos y se inicia a partir de la estructura tridimensional del anticuerpo humano que responde al código PDB 8FAB. La estructura 8FAB se utiliza también para posicionar todas las conformaciones de un anticuerpo que se tiene que preparar para muestreo en la representación tridimensional. Se superpone para hacer esto la conformación medoide de la dinámica molecular del anticuerpo en la estructura 8FAB. Esta superposición consiste en la alineación de los momentos de inercia de dos conformaciones, seguido por la optimización de las distancias escalares entre los átomos de carbono alfa de las dos conformaciones. Todas las demás conformaciones de la dinámica molecular del

anticuerpo se superponen sobre la conformación medoide según el mismo método. Se realizan dos tipos de muestreo dando como resultado dos similitudes (similitud electrostática y similitud lipófila), para un par de anticuerpos a comparar, que se suman para obtener la similitud total. El primer muestreo, electrostático, considera todos los átomos de la cadena lateral del aminoácido. Se calcula el valor en un punto x de la representación aplicando a los átomos de la cadena lateral del aminoácido una función gaussiana tridimensional $f(x)$ que se pondera con la carga electrostática del átomo tal como se describe en el campo de fuerza Amber99 (Cieplak, J., *et al.*; J. Comp. Chem. 2001, 22:1048-1057). La función $f(x)$ se aplica según los 3 ejes de coordenadas cartesianas y responde a la fórmula:

$$f(x) = (s\sqrt{2\pi})^{-3} \times \exp\left(\frac{-(x-u)^2}{2s^2}\right),$$

con x y u respectivamente las coordenadas cartesianas de un punto x de la representación y de un átomo del muestreo, $s = r/1,6$ (r = radio de covalencia del átomo). El muestreo se repite para todas las conformaciones del aminoácido y los resultados obtenidos son medias en cualquier punto x de la representación tridimensional. El segundo muestreo, lipófilo, considera únicamente los átomos lipófilos de la cadena lateral del aminoácido. El valor en un punto x de la representación se calcula con ayuda de la misma función gaussiana $f(x)$ sin ponderación. Los dos conjuntos de conformaciones de las dinámicas moleculares de dos anticuerpos que se comparan se muestrean así por la misma representación tridimensional. Se mide la similitud electrostática (sim-elec), entre 2 anticuerpos a y b, con ayuda de la siguiente fórmula:

$$\text{sim-elec} = \frac{\sum_{i=1}^{445740} \left(|x_i^a + x_i^b| - |x_i^a - x_i^b| \right)}{\sum_{i=1}^{445740} \left(|x_i^a + x_i^b| \right)}.$$

La similitud lipófila se calcula con la misma fórmula sobre los datos procedentes del muestreo lipófilo descrito anteriormente.

El modelo de secuencias germinales humanas vlambda2-vh2 muestra así la similitud cuadridimensional más alta (similitud total = 58%) de estos 60 aminoácidos flexibles con respecto a los aminoácidos flexibles del anticuerpo murino 40-12. El modelo de secuencia germinal humana vlambda2-vh2 se ha utilizado por lo tanto para humanizar el anticuerpo a humanizar centrándose en los 45 aminoácidos flexibles. Para determinar las mutaciones a realizar, la estructura tridimensional del modelo del anticuerpo murino 40-12 se superpone a la del modelo resultante de las secuencias germinales que muestran la similitud más alta optimizando las posiciones de los carbonos alfa de los aminoácidos. Los aminoácidos identificados como flexibles mutan por los aminoácidos correspondientes en la secuencia del modelo que muestra la similitud más alta.

Los motivos de las secuencias no deseables considerados son los siguientes: Aspartato-Prolina (unión peptídica lábil en medio ácido), Asparagina-X-Serina/Treonina (sitio de glicosilación, X = cualquier aminoácido salvo la Prolina), Aspartato-Glicina/Serina/Treonina (formación potencial de succinimida/iso-aspartato en las zonas flexibles), Asparagina-Glicina/Histidina/Serina/Alanina/Cisteína (sitios expuestos de desamidación), Metionina (oxidación en las zonas expuestas). Las secuencias humanizadas así obtenidas se comparan finalmente mediante el algoritmo BLAST de comparación de secuencia, con las secuencias de la base de datos IEDB (<http://www.immuneepitope.org/> The immune epitope database and analysis resource: from vision to blueprint. PLoS Biol. 2005 Mar.; 3 (3):e91) para asegurarse que las secuencias no contienen epítomos conocidos para ser reconocidos por las células linfocitos B y T. Si la secuencia contiene residuos que presentan unas secuencias indeseables, también se modifican entonces. Si la secuencia compuesta contiene un epítomo conocido catalogado en el IEDB, entonces se utiliza como modelo otra estructura de referencia germinal que muestre una gran similitud.

De manera más ventajosa, el anticuerpo según la invención comprende unas secuencias que presentan al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO 30 o la secuencia SEC ID NO 32 utilizadas en combinación con las secuencias que presentan al menos al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO 34, la secuencia SEC ID NO 36 o la secuencia SEC ID NO 38.

En un modo de realización, el anticuerpo según la invención comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 34.

En otro modo de realización, el anticuerpo comprende cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 32 y cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 38.

En otro modo de realización, el anticuerpo comprende cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y variables pesadas de secuencia SEC ID NO 36.

En otro modo de realización, el anticuerpo comprende cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 32 y cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 34.

5 En otro modo de realización el anticuerpo comprende cadenas variables ligeras de secuencias SEC ID NO 32 y cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 36.

En otro modo de realización el anticuerpo comprende cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 38.

10 La presente invención tiene igualmente por objeto unos anticuerpos humanos antagonistas específicos del FGF-R4. Tales anticuerpos se pueden obtener por visualización de fagos según los métodos conocidos por el experto en la materia (McCafferty J. *et al.*, 1990; Hoogenboom HR *et al.*, 2005). Otras tecnologías están disponibles para la preparación de anticuerpos humanos tales como la tecnología XenoMouse descrita en la patente U.S. 5,939,598.

15 En un modo de realización particular, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena pesada comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con las secuencias SEC ID NO: 76, 86, 96 o 106.

20 En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena ligera comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con las secuencias SEC ID NO: 71, 81, 91 o 101.

25 La presente invención tiene también por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con las secuencias SEC ID NO 77, 87, 97 o 107.

30 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con las secuencias SEC ID NO 72, 82, 92 o 102.

35 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 71 y 76 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 81 y 86 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 91 y 96 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 101 y 106.

40 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 72 y 77 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 82 y 87 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 92 y 97 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 102 y 107.

De manera particularmente preferida, un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 82 y 87.

45 Los motivos de las secuencias no deseables considerados son los siguientes: Aspartato-Prolina (unión peptídica lábil en medio ácido), Asparagina-X-Serina/Treonina (sitio de glicosilación, X = cualquier aminoácido salvo la Prolina), Aspartato-Glicina/Serina/Treonina (formación potencial de succinimida/iso-aspartato en las zonas flexibles), Asparagina-Glicina/Histidina/Serina/Alanina/Cisteína (sitios expuestos de desamidación), Metionina (oxidación en las zonas expuestas). Las secuencias humanizadas así obtenidas se comparan finalmente mediante el algoritmo BLAST de comparación de secuencia, con las secuencias de la base de datos IEDB (<http://www.immuneepitope.org/>) para asegurarse que las secuencias no contienen epítomos conocidos para ser reconocidos por las células linfocitos B y T. Si la secuencia contiene residuos que presentan secuencias indeseables, también se modifican entonces. Si la secuencia compuesta contiene un epítomo conocido catalogado en el IEDB, entonces se utiliza como modelo otra estructura de referencia germinal que muestre una gran similitud.

50 De manera más ventajosa, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 según la invención comprende unas secuencias que presentan al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO 30 o la secuencia SEC ID NO 32 utilizadas en combinación con las secuencias que presentan al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con la secuencia SEC ID NO 34, la secuencia SEC ID NO 36 o la secuencia SEC ID NO 38.

65 En un modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 según la invención comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 34.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 32 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 38.

5 En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 36.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 32 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 34.

10 En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 comprende unas cadenas variables ligeras de secuencias SEC ID NO 32 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 36.

En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGFR4 comprende unas cadenas variables ligeras de secuencia SEC ID NO 30 y unas cadenas variables pesadas de secuencia SEC ID NO 38.

15 La presente invención tiene igualmente por objeto unos anticuerpos humanos antagonistas específicos de FGF-R4. Tales anticuerpos se pueden obtener por visualización de fagos según los métodos conocidos por el experto en la materia (McCafferty J. *et al.*, 1990; Hoogenboom HR *et al.*, 2005). Otras tecnologías están disponibles para la preparación de anticuerpos humanos tales como la tecnología XenoMouse descrita en la patente U.S. 5,939,598.

20 En un modo de realización particular, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena pesada comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con las secuencias SEC ID NO: 76, 86, 96 o 106.

25 En otro modo de realización, el anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 es un anticuerpo humano cuyas partes variables de la cadena ligera comprenden una secuencia que presenta al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% de identidad con las secuencias SEC ID NO: 71, 81, 91 o 101.

30 La presente invención tiene también por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena pesada que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con las secuencias SEC ID NO 77, 87, 97 o 107.

35 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende una cadena ligera que comprende una parte variable codificada por una secuencia nucleotídica que presenta una identidad de al menos el 80%, 90%, 95% o el 99% con las secuencias SEC ID NO 72, 82, 92 o 102.

40 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias codificadas por las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 71 y 76 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 81 y 86 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 91 y 96 o las secuencias nucleotídicas SEC ID NO: 101 y 106.

45 La presente invención tiene igualmente por objeto un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 72 y 77 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 82 y 87 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 92 y 97 o las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 102 y 107.

50 De manera particularmente preferida, un anticuerpo humano antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 82 y 87.

55 Las secuencias en aminoácidos así modificadas se pueden modificar también por modificaciones post-traduccionales durante la producción en la célula mamífera. En particular, el uso de líneas estables deficientes en la biosíntesis de fucosa puede permitir producir anticuerpos monoclonales de los cuales el N-glicano del Fc (posición N297) está desprovisto parcial o totalmente de fucosa y permite aumentar el efecto efector ADCC (Kanda *et al.*, 2006, Biotechnol. Bioeng. 94:680-688 y Ripka *et al.*, 1986 Arch Biochem Bioph 249: 533-545).

En otro modo de realización de la invención, el antagonista específico de FGF-R4 es un anticuerpo conjugado.

60 Los anticuerpos pueden estar conjugados con un agente citotóxico. Mediante la expresión "agente citotóxicos" se designa aquí una sustancia que reduce o bloquea la función o el crecimiento de las células o causa la destrucción de las células.

65 En un modo de realización, el anticuerpo o un fragmento de la unión de éste, puede estar conjugado con un medicamento, tal como un maitansinoide, para formar un "profármaco" con una citotoxicidad hacia las células que expresan el antígeno.

El agente citotóxico de la presente invención puede ser cualquier compuesto que resulte de la muerte de una célula o induzca la muerte de una célula o disminuya de diversas maneras la viabilidad de las células. Los agentes citotóxicos preferidos incluyen, por ejemplo, unos

5 Figura 2B: Mapa del plásmido pXL4613 que permite la expresión de hFGFR4-Streptag. (SEC ID NO 69).

Figura 3: Mapa del plásmido pXL4615 que permite la expresión de hFGFR4(D2,D3)-Histag. (SEC ID NO 42)

Figura 4: Mapa del plásmido pXL4621 que permite la expresión de mFGFR4-Histag. (SEC ID NO 44)

10 Figura 5: Mapa del plásmido pXL4328 que permite la expresión de hFGFR1-Fc (de la secuencia SEC ID NO 46)

Figura 6: Mapa del plásmido pXL4327 que permite la expresión de hPGFR2-Fc (de la secuencia SEC ID NO 48)

15 Figura 7: Unas placas ELISA se recubren por los 4 receptores humanos de los FGF. La capacidad de los anticuerpos anti-FGFR4 40-12 y 64-12 para reconocer estos diferentes FGF-R se mide por ensayo ELISA. El clon 40-12 (histograma negro) es específico de FGF-R4. El clon 64-12 (histograma gris) reconoce además el FGF-R3 muy débilmente.

20 Figuras 8A y 8B: El anticuerpo antagonista activo 40-12 y su control inactivo 64-12 no tienen efecto propio sobre la angiogénesis basal. Por el contrario, a la dosis de 30 $\mu\text{g/ml}$ (aproximadamente 200 nM), el anticuerpo monoclonal anti-FGFR4 40-12 es capaz de inhibir la angiogénesis de las células HUVEC inducida por el FGF2 aunque el anticuerpo de control 64-12 no es capaz (Fig 8A).

25 El FGF2 marcado con ayuda de un AlexaFluor® 488 nm, es capaz de unirse al FGF-R4 expresado por las células 300-19 (histograma blanco). Esta interacción se puede disociar por el FGF2 no marcado (histogramas negros) o por el anticuerpo anti-FGFR4 40-12 (histogramas gris oscuro) aunque el anticuerpo control 64-12 no es capaz (histogramas gris claro) (Fig 8B).

30 Figura 8C y 8D: Efecto de los anticuerpos anti-FGFR4 resultantes de los clones 8, 31, 33 y 36 a 10 $\mu\text{g/ml}$ sobre la angiogénesis *in vitro* inducida por 3 ng/ml de FGF-2. Los clones 8 (Fig 8C) y 31, 33 y 36 (Fig 8D) inhiben la angiogénesis de las células HUVEC inducida por el FGF-2.

Figuras 9A y 9B: Las células de los hepatocarcinomas humanos Hep3b son estimuladas por el FGF19 a 30 ng/ml. Esta estimulación induce una señalización celular específica de FGF-R4 que conduce a la síntesis de las proteínas cFos y JunB y a la fosforilación de Erk1/2 observada por el método de transferencia Western (Fig 9A). Cada banda se cuantifica después. Esta cuantificación se representa en forma de histograma (Fig 9B). El anticuerpo 40-12 a 100 $\mu\text{g/ml}$ inhibe totalmente la inducción de la señalización celular específica de FGF-R4 mientras que el anticuerpo de control no tiene ningún efecto. En efecto, el anticuerpo 40-12 bloquea completamente la síntesis de JunB y de cFos así como la fosforilación de Erk1/2 inducida por el FGF19 después de una simulación de 3h.

Figura 9C: El efecto inhibitor del anticuerpo anti-FGFR4 40-12 sobre la fosforilación de Erk1/2 inducida en las células Hep3b por el FGF-19 (30 ng/ml) se confirma con ayuda del ELISA anti-fosfoErk1/2. El anticuerpo 40-12 es capaz también de inhibir la fosforilación de Erk1/2 en las células Hep3b estimuladas por el FGF-2 (1 ng/ml) o por suero (SVF) al 10%.

Figura 9D: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de Erk1/2 inducida por el FGF-19 (30 ng/ml) obtenido por ELISA en células Hep3b con la ayuda de los anticuerpos resultantes de los clones 8, 31, 33 y 36.

Figuras 10A, y 10B: La proliferación de células Hep3b puede ser estimulada por la adición de suero (Fig 10A) o de FGF19 (Fig 10B). La inducción por el suero está parcialmente inhibida por el anticuerpo 40-12 a 100 $\mu\text{g/ml}$ mientras que el anticuerpo de control no tiene efecto (Fig 10A). La proliferación inducida por el FGF19 está totalmente bloqueada por 10 $\mu\text{g/ml}$ de anticuerpo anti-FGFR4 40-12 mientras que, a esta misma dosis, el anticuerpo de control no es capaz (Fig 10B).

Figuras 11A a 11D: El anticuerpo anti-FGFR4 40-12 es capaz de reducir el desarrollo de tumores pancreáticos en un modelo murino RipTag inhibiendo la angiogénesis tumoral: El modelo Rip1-Tag2 es un modelo murino en el que unos ratones transgénicos expresan el antígeno T del SV40 en las células β de los islotes pancreáticos que producen la insulina (Hanahan D. Nature, 1985, 9-15:115-22.). Este antígeno T se expresa durante el desarrollo embrionario del páncreas hasta de 4 a 5 semanas de vida, sin efecto aparente. Una parte de los islotes pancreáticos que expresan el antígeno T progresa entonces durante las 5 semanas siguientes hacia la formación de islotes angiogénicos asociados a una activación de la vasculatura después hacia el desarrollo de pequeños tumores de tipo adenoma. Algunas semanas más tarde se desarrollan algunos adenomas para formar carcinomas invasivos (Fig. 11 A).

Estos ratones Rip1-Tag2 son tratados por vía subcutánea una vez por semana entre las semanas 10 y 13 a la dosis de 25 mg/kg con la ayuda del anticuerpo 40-12 o del anticuerpo control. Después de 13 semanas, se sacrifican los ratones. Se determina el volumen tumoral así como el número de tumores por páncreas y la densidad vascular. El tratamiento por el anticuerpo anti-FGFR4 40-12 permite reducir significativamente el volumen tumoral del 55% mientras que el anticuerpo control no presenta ningún efecto (Fig. 11B). El anticuerpo 40-12 permite igualmente reducir al 34% el número de tumores por páncreas en comparación con el control (Fig. 11C). Esta reducción del volumen tumoral está acompañada por una reducción de la densidad vascular, ya sea a nivel del número de vasos pequeños, medios o grandes (Fig. 11D).

Figura 12: La capacidad de los anticuerpos 40-12 y 64-12 para reconocer el dominio extracelular completo del FGF-R4 humano o murino así como el dominio extracelular del FGF-R4 amputado de su dominio D1, se mide por ELISA. El clon 40-12 es capaz de unirse bien también con las 3 contrucciones de FGF-R4 mientras que el clon 64-12 reconoce la forma murina del FGF-R4.

Figura 13A a 13C: El efecto antagonista del anticuerpo anti-FGFR4 clon 40-12 en la unión FGF2/FGF-R4 se mide por experiencias de competición de unión con el FGF2 marcado con ayuda de un AlexaFluor®, 488 nm. El clon 40-12 es capaz de bloquear la unión del FGF2 humano (Fig. 13A), murino (Fig. 13B) y de rata (Fig. 13C) en las células 300-19 murinas transfectadas con ayuda del ADNc que codifica para las formas humanas, murinas o de rata del receptor FGF-R4, y esto con la misma eficacia (3500, 4110 y 3940 ng/ml, es decir 23, 27 y 26 nM para los complejos humanos, murinos o de rata, respectivamente).

Figura 14A: Mapa del plásmido pXL4794 que permite la expresión de hFGFR4_D1: Fc

Figura 14B: Secuencia de aminoácidos de la proteína hFGFR4_D1: Fc segregada en la línea HEK293 transfectada con el plásmido pXL4794

Figura 15A: Mapa del plásmido pXL4796 que permite la expresión de hFGFR4_D2: Fc

Figura 15B: Secuencia de aminoácidos de la proteína hFGFR4_D2: Fc segregada en la línea HEK293 transfectada con el plásmido pXL4796

Figura 16A: Mapa del plásmido pXL4799 que permite la expresión de hFGFR4_D3: Fc.

Figura 16B: Secuencia de aminoácidos de la proteína hFGFR4_D3: Fc segregada en la línea HEK293 transfectada con el plásmido pXL4799.

Ejemplos

Ejemplo 1: Puesta en evidencia del papel de FGF-R4 en el control de la angiogénesis

Para demostrar el papel de FGF-R4 en el control de la angiogénesis, se han realizado experimentos de angiogénesis *in vitro* con células endoteliales humanas de tipo HUVEC estimuladas con diversos FGF. El FGF2, ligando activador de la mayor parte de los receptores de FGF. El FGF19, ligando activador específico de FGF-R4 y el FGF4 ligando no activador de FGF-R4.

Para ello, se han preparado geles que se distribuyen en cada pocillo de un sistema chamberslide (Biocoat Cellware Collagen, tipo I, hojas de cultivo de 8-pocillos: Becton dickinson 354630), 160 µl de matrigel diluido a 1/6 (Matrigel de factor de crecimiento reducido: Becton dickinson 356230) en colágeno (colágeno de cola de rata, tipo I: Becton dickinson 354236). Se mantienen los geles durante 1 hora, a 37°C, para permitir su polimerización. Después, se inoculan las células endoteliales venosas humanas (HUVEC ref: C-12200 - Promocell) a 15.10³ células/pocillo, en 400 µl de medio EBM (Clonetics C3121) + FBS al 2%+ hEGF 10 µg/ml. Este protocolo se puede adaptar a placas de 96 pocillos: 60 µl por pozo de placas de 96 pocillos (Biocoat cellware collagen, Becton Dickinson 354407). La matriz se prepara mezclando 1/3 de matrigel, 1 mg/ml final de colágeno, NaOH (0,026x el volumen de colágeno en µl), PBS 1x, el volumen se ajustó a continuación con agua. Las células endoteliales se estimulan con 1 ng/ml de FGF2 (R&D, 133-FB-025) o 10 ng/ml de FGF4 (R&D, 235-F4-025) o de FGF 19 (R&D, 969-FG-025) durante 24h, a 37°C, en presencia del 5% de CO₂. Después de 24 horas, se mide la longitud de la red de microtúbulos formados con la ayuda de un sistema de análisis de imágenes asistido por ordenador (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, Francia) y se determina la longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La media de la longitud total de la red de microcapilar se calcula en µm para cada condición correspondiente a la media sobre 6 replicados.

La estimulación por FGF2 o FGF19 permite la inducción de la formación de nuevos túbulos mientras que FGF4 no tiene efecto (Fig. 1A). Estos resultados muestran que la activación específica de FGF-R4 permite inducir la formación de neo-vasos y concluir por lo tanto que FGF-R4 controla la angiogénesis *in vitro*.

La correlación *in vivo* con los datos *in vitro* se ha obtenido con la ayuda del modelo de inducción de la angiogénesis *in vivo* en implantes de celulosa en el ratón. Este modelo es una adaptación del modelo descrito por Andrade *et al.* (Microvascular Research, 1997, 54, 253-61).

- 5 Los animales, ratones blancos BALB/c J consanguíneos, se anestesian con una mezcla de Xilazina (Rompun®, 10 mg/kg)/ Ketamina (Imalgène 1000, 100 mg/kg) por vía intraperitoneal. Se afeita el lomo del animal y se desinfecta con Hexomedine®. Se crea una bolsa de aire subcutánea en el lomo del ratón por inyección de 5 ml de aire estéril. Se realiza una incisión de aproximadamente 2 cm, en lo alto del lomo del animal para introducir un implante de celulosa estéril (disco de 1 cm de diámetro, espesor de 2 mm, Cellspon® ref 0501) impregnado con 50 µl de solución estéril que contiene la proteína o el producto a ensayar. Después, se sutura la incisión y se limpia con Hexomedine®. Los días siguientes a la colocación del implante, los ratones recibieron en el implante la proteína o el producto mediante una inyección a través de la piel (50 µl/implante/día) bajo anestesia gaseosa (Isoflurano al 5% (Aerrane®, Baxter).
- 10
- 15 Siete días después de la colocación de la esponja, se sacrifican los ratones mediante una dosis letal de Pentobarbital sódico (CEVA salud animal), administrada por vía intraperitoneal. Después, se recorta la piel, aproximadamente 1 cm alrededor de la esponja evitando la cicatriz para sacar la piel y la esponja. Se recorta la esponja a continuación en varios trozos y se coloca en un tubo Ribolyser® que contiene 1 ml de tampón de lisis (Cell Death Detection ELISA, Roche). Se agitan los tubos 4 veces consecutivas, durante 20 s, fuerza 4, en un triturador celular (FastPrep® FP 120). Después, se centrifugan los tubos durante 10 min. a 2000 g a 20°C y se congelan los sobrenadantes a -20°C, esperando el análisis de Hemoglobina.
- 20

El día del análisis, se centrifugan los tubos de nuevo después de la descongelación y se mide la concentración de hemoglobina con el reactivo de Drabkin (Sigma, volumen a volumen) por lectura en un espectrofotómetro, a 405 nm, contra una gama estándar de hemoglobina bovina (Sigma). La concentración de hemoglobina en cada muestra se expresa en mg/ml después de la regresión polinomial realizada a partir de la gama. Los resultados se expresan en valor medio (± sem) para cada grupo. Las diferencias entre los grupos se ensayan con una ANOVA seguido por un ensayo de Dunnett sobre la raíz cuadrada de los valores.

25

30 En este modelo, el FGF19 a 50 ng por sitio y 5 re-inyecciones es capaz de inducir significativamente la colonización de la esponja por vasos maduros nuevamente formados con la misma eficacia que el FGF2 a 5 ng por sitio. La presencia de vasos sanguíneos funcionales en la esponja se pone en evidencia por la presencia de hemoglobina (Fig. 1B). Estos resultados muestran que la activación específica de FGF-R4 permite el reclutamiento de vasos sanguíneos funcionales, lo que indica que FGF-R4 controla igualmente la angiogénesis *in vivo*.

35

Ejemplo 2: Descripción de las proteínas FGFR utilizadas como inmunógeno y antígeno.

Unos receptores de los factores de crecimiento FGFR, y en particular sus dominios extracelulares de FGF-R1, FGF-R2, FGF-R3, FGF-R4 se fusionan a un tag (Histag) o en el dominio Fc de inmunoglobulina.

40

El ADNc que codifica para el dominio extracelular de FGF-R4 humano, corresponde a la proteína descrita en SwissProt FGF-R4_HUMAN, posición 1-365, con la mutación L136P. Se ha clonado en el vector de expresión eucariota pXL4614 representado en la figura 2 para expresar una proteína que contiene un Histag en la posición C-terminal en el dominio extracelular.

45

Las proteínas denominadas hFGFR4-Histag, de secuencia SEC ID NO 40 se han producido por transfección transitoria en la línea HEK293 EBNA (Invitrogen) con la ayuda del plásmido pXL4614 y los plásmidos accesorios pXL4544 y pXL4551 que permiten la expresión de dos enzimas de glicosilación de los N-glicanos, es decir, la α -2,3-sialiltransferasa y la β -1,4-galactosiltransferasa, como se ha descrito en la solicitud WO 2008/065543.

50

La proteína hFGFR4-Histag expresada en el sobrenadante de cultivo de células HEK293 EBNA se ha purificado por cromatografía sobre columna de sefrosa Ni-quelante (Amersham Biosciences; ref. 17-0575-01) y elución en tampón de imidazol, después se ha formulado en tampón PBS (Invitrogen; ref. 14190-094). El análisis de la composición en monosacáridos y la cuantificación de ácidos siálicos de los N-glicanos, como se describe por Saddic *et al.* 2002. (Methods Mol. Biol. 194:23-36 y Anumula *et al.* 1998. Glycobiology 8:685-694) han permitido demostrar que la proteína era muy ampliamente sialilada (91%). Como consecuencia, la proteína tenía todas las características para tener unas propiedades farmacocinéticas suficientes.

55

De manera comparable, la proteína hFGFR4-Strept (SEC ID NO 69) se ha purificado por cromatografía sobre columna Strep-Tactin Superflow (IBA; ref. 2-1206) y elución en tampón de destiobiotina, después formulada en tampón PBS.

60

La proteína hFGFR4(D2,D3)-Histag corresponde a la secuencia SEC ID NO 42. Se ha clonado el ADNc en el plásmido de expresión eucariota pXL4615 representado en la figura 3 y se ha producido y purificado la proteína en condiciones comparables a las de la proteína hFGFR4-Histag.

65

El ADNc que codifica la proteína mFGFR4-Histag (SEC ID NO 43) se ha clonado en el plásmido de expresión eucariota pXL4621 representado en la figura 4 y se ha producido y purificado la proteína en condiciones comparables a las de la proteína hFGFR4-Histag.

La proteína hFGFR1-Fc, (SEC ID NO 46) contiene el dominio extracelular de FGF-R1 IIIc humano fusionado en C-terminal al dominio Fc del IgG1 humano. El ADNc se ha clonado en el plásmido de expresión eucariota pXL4728 representado en la figura 5 y se ha producido la proteína en condiciones comparables a las de la proteína hFGFR4-Histag, después, se ha purificado por cromatografía sobre columna de afinidad de Sepharosa proteína G (Amersham Biosciences) y elución en tampón 100 mM de glicina/HCl, pH 2,7, después formulada en tampón PBS.

La proteína hFGFR2-Fc, de secuencia SEC ID NO 48, contiene el dominio extracelular de FGF-R2 IIIc humano, fusionado en C-terminal al dominio Fc del IgG1 humano. Se ha clonado el ADNc en el plásmido de expresión eucariota pXL4327 representado en la figura 6 y la proteína se ha producido y después purificado, en condiciones comparables a las de la proteína hFGFR1-Fc.

La proteína hFGFR3-Fc es una proteína que fusiona el dominio extracelular de FGF-R3 IIIc humano al dominio Fc, IgG1 humano se ha obtenido de R&D System (ref: 760-FR).

La proteína hFGFR4-Fc es una proteína que fusiona el dominio extracelular de FGF-R4 humano al dominio Fc, IgG1 humano se ha obtenido de R&D Systems (ref: 685-FR).

Se han fusionado diferentes sub-dominios de la parte extracelular de la proteína hFGFR4 al dominio Fc de IgG1 humano. El sub-dominio D1 está contenido en el constructo SABVA4794 (SEC ID NO 112 y Fig 14A y 14B). El sub-dominio D2 está contenido en el constructo SABVA4796 (SEC ID NO 114 y Fig 15A y 15B). El sub-dominio D3 está contenido en el constructo SABVA4799 (SEC ID NO 116 y Fig 16A y 16B). Estos tres sub-dominios se extienden respectivamente de las posiciones 1 a 179 para SABVA4794, 1 a 32 más 145 a 242 para el SABVA4796 y 1 a 32 más 228 a 360 para el SABVA4799 (posiciones descritas en SwissProt FGF-R4_HUMAN). Estas proteínas se han producido a partir de los plásmidos pXL4794 (secuencia codificadora SEC ID NO 111), pXL4796 (secuencia codificadora SEC ID NO 113) y pXL4799 (secuencia codificadora SEC ID NO 115) en condiciones comparables a las de la proteína FGFR1-FC.

Ejemplo 3: Generación y cribado de anticuerpos monoclonales anti-FGF-R4

A - Anticuerpos obtenidos por inmunización

Los anticuerpos monoclonales se han obtenido por inmunización con el inmunógeno hFGFR4-Histag en cinco ratones BALB/cJ (Charles River), de 6 a 8 semanas de edad, inmunizados cada uno con un total de 24 µg de hFGFR4-Histag mediante el método RIMMS descrito por Kilpatrick *et al.* (1997. Hybridoma 16: 381389) y el protocolo de fusión descrito en ClonaCell™- HY Hybridoma Cloning kit (StemCell Technologies; ref 03800).

Dos días después de la última inyección, se sacrificaron los ratones y se fusionaron los nódulos linfáticos con las células de mieloma P3X63-A.G8.653 (ATCC, CRL-1580) en una relación 5:1 en presencia de Polietilenglicol (ClonaCellTM-HY ref. 03806). Se repartió asépticamente la suspensión celular en cajas de Petri incubadas a 37°C, en presencia de CO₂ al 5%. Se aislaron las colonias aparecidas después de 12 días de incubación y se cultivaron en un medio E (ClonaCellTM-HY; ref. 03805) en cajas de 96 pocillos.

El cribado primario de anticuerpos monoclonales obtenidos por inmunización con hFGFR4-Histag se realizó por ensayo ELISA utilizando como antígeno de captura hFGFR4-Streptag. Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-4 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadieron después los sobrenadantes de cultivo de hibridomas y después se detectaron gracias al anticuerpo de conejo anti-ratón IgG conjugado con peroxidasa (Sigma; ref. A9044-dilución al 1:50000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H202 (Interchim; ref UP664780) y las mediciones con la lectora de placas a 450 nm. Entre los 444 hibridomas ensayados, 129 eran positivos por ensayo ELISA con el antígeno hFGFR4-Streptag, cuyos 120 hibridomas eran también positivos con la proteína dímera hFGFR4-Fc.

Se realizó un cribado secundario para seleccionar únicamente los anticuerpos específicos al FGF-R4 por ensayo ELISA, utilizando como antígeno de captura la proteína hFGFR4-Streptag, después con las proteínas hFGFR1-Fc, hFGFR2-Fc y hFGFR3-Fc descritas en el ejemplo 2. Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-4 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadieron después los sobrenadantes de cultivo de hibridomas y después se detectaron gracias al anticuerpo de conejo anti-ratón IgG conjugado con peroxidasa (Sigma; ref. A9044-dilución al 1:50000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H202 (Interchim; ref UP664780) y las mediciones con la lectora de placas a 450 nm.

Entre los 129 hibridomas ensayados, positivos, por ensayo ELISA con el antígeno, 84 hibridomas eran positivos con hFGFR4-Streptag y no tenían afinidad ni por hFGFR1-Fc, ni por hFGFR2-Fc ni por hFGFR3-Fc. En función de su

crecimiento y de su morfología, se conservaron 39 hibridomas. Se determinó su isotipo con la ayuda del kit SEROTEC (ref. MMT1); 95% eran IgG1.

Se realizó un cribado terciario sobre un ensayo de proliferación de células modificadas Baf/3, inducidas por FGF2 para caracterizar la inhibición por los anticuerpos anti-FGFR4.

Se clonaron los hibridomas murinos que expresan los anticuerpos anti-FGFR4 antagonistas por dilución límite. A partir de las células de hibridomas cultivadas en fase exponencial, se determinó la secuencia codificadora (ADNc) después de la extracción del ARNm con ayuda del kit Oligotex (Qiagen; ref 72022); obtención y amplificación del ADNc por el método RACE-RT con el kit Gene Racer, la transcriptasa inversa SuperScript III (Invitrogen; ref L1500) y los cebadores (cebadores) descritos en la tabla 2 siguiente; amplificación de los fragmentos de ADNc con la ayuda de la polimerasa Phusion (Finnzymes; ref. F-530S), los cebadores (cebadores) y las condiciones de temperatura descritas en la tabla 2. Se clonaron los fragmentos amplificados que contienen las partes codificadoras para VH (parte variable de la cadena pesada HC) o VL (parte variable de la cadena ligera LC), en el vector pGEM-T Easy de Promega; ref A137A), se secuenciaron los insertos de los plásmidos obtenidos, de manera que se analice la secuencia codificadora de cada dominio variable en el sentido 5'-3' y 3'-5' en al menos 6 plásmidos que corresponden a los anticuerpos anti-FGFR4 40-12 y anti-FGFR4 64-12. Se realizaron los análisis de secuencia, contigs y alineaciones con la ayuda del programa disponible sobre Vector NTI (Invitrogen).

Se conservaron los plásmidos que contienen las secuencias consensuadas que codifican las partes variables de los anticuerpos anti-FGFR4. El plásmido pXL4691 contiene la secuencia que codifica para VH de secuencia SEC ID NO 5 del anticuerpo anti-FGFR4 40-12 y el plásmido pXL4693 contiene la secuencia que codifica para la VH de secuencia SEC ID NO 19 del anticuerpo anti-FGFR4 64-12 como se presenta en la tabla 2 siguiente.

El plásmido pXL4690 contiene la secuencia nucleotídica SEC ID NO 7 que codifica para la VL de secuencia SEC ID NO 8 del anticuerpo anti-FGFR4 40-12 y el plásmido pXL4692 contiene la secuencia nucleotídica SEC ID NO 21 que codifica para la VL de secuencia SEC ID NO 22 del anticuerpo anti-FGFR4 64-12 tal como se presenta en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2 - Condiciones de realización y análisis de reacciones de la transcriptasa inversa y PCR- Identificación de los plásmidos pXL4690 a pXL4693.

Anti-FGFR4	40-12	64-12
Reacción RT	55°C	55°C
Temperatura	SEC ID NO 64 (HC)	SEC ID NO 64 (HC)
Cebadores	SEC ID NO 65 (LC)	SEC ID NO 66 y ID NO 67 (LC)
Cebador 5'- GeneRacer (SEC ID NO 63)	5'-CGACTGGAGCACGAGGACACTGA-3'	
Cebador 3'- interno a la articulación murina (SEC ID NO 64)	5'-TATGCAAGGCTTACAACCACA-3'	
Cebador 3'- interno al Ck murino (SEC ID NO 65)	5'-CTCATTCCTGTT GAAGCTCTT GAC-3'	
Cebadores 3- internos a Cλ murino (SEC ID NO 66 y SEC ID NO 67)		5'-ACACTCAGCGGG ACAAACTCTT-3' 5'-ACACTCTGCAGGAG ACAGACTCTTTTC-3'
PCR de HC: Temperatura	55° C	55°C
Cebadores	SEC ID NO 63 - SEC ID NO 64	SEC ID NO 63 - SEC ID NO 64
Secuencia de productos PCR clonados (VH)	9 clones tienen la misma secuencia VH y una secuencia CH1 idéntica a la del mCH1-	6 clones tienen la misma secuencia VH y una secuencia CH1 idéntica a la de mCH1
Plásmido que contiene VH	pXL4691	pXL4693
PCR de LC: Temperatura	55° C	55°C
Cebadores	SEC ID NO 63 - SEC ID NO 65	SEC ID NO 63 - SEC ID NO 66 y 67
Secuencia de los productos PCR clonados (VL)	11 clones tienen la misma secuencia VL y una secuencia Cκ idéntica a mCκ	6 clones tienen la misma secuencia VL y una secuencia Cλ idéntica a mCλ
Plásmido que contiene VL	pXL4690	pXL4692

Las secuencias de aminoácidos de las partes variables ligeras y pesadas, respectivamente, de los anticuerpos anti-FGFR4 64-12 y anti-FGFR4 40-12 son diferentes. Los números de las secuencias utilizadas, obtenidas y deducidas, se indican en la tabla 7.

5 Los anticuerpos 40-12 y 64-12 se han producido en frascos T500. El sobrenadante de cultivo se recogió después de 7 días. Los anticuerpos anti-FGFR4 se purificaron por afinidad sobre proteína G, después se dializaron contra PBS, se filtraron estériles y se conservaron a 4°C.

10 Los anticuerpos antagonistas purificados tienen un K_D de $6,5 \times 10^{-9}$ M (anti-FGFR4 40-12) y $5,75 \times 10^{-8}$ M (anti-FGFR4 64-12).

B - Anticuerpo seleccionado con ayuda del método de visualización de fagos

15 El cribado primario de anticuerpos monoclonales obtenidos por visualización de fagos con hFGFR4-Histag se realizó por ensayo ELISA utilizando como antígeno de captura hFGFR4-Histag. Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-2 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadieron a continuación los sobrenadantes de cultivo de *E. coli* infectados por los fagos, después se detectaron gracias al anticuerpo de ratón antiM13 conjugado con la peroxidasa (GE Healthcare; ref. 27-9421-01, dilución al 1:5000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim; ref UP664780) y las mediciones de densidad óptica (D.O.) se efectuaron a 450 nm.

20 Se realizó un cribado secundario para seleccionar únicamente los anticuerpos específicos al FGF-R4 por ensayo ELISA utilizando como antígeno de captura la proteína hFGFR4-Histag, después con las proteínas hFGFR1-Fc, hFGFR2-Fc y hFGFR3-Fc descritas en el ejemplo 2. Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-2 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadieron a continuación los sobrenadantes de cultivo de *E. coli* infectados por los fagos, después se detectaron gracias al anticuerpo de ratón antiM13 conjugado con peroxidasa (GE Healthcare; ref. 27-9421-01, dilución al 1:5000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim; ref UP664780) y las mediciones de densidad óptica (D.O.) se efectuaron a 450 nm.

30 Se secuenciaron los clones específicos al FGF-R4 seleccionados y se reclonaron en un vector de expresión para transfección transitoria de células HEK293.

35 Para ello, en una primera etapa, las regiones que codifican Fab, es decir la cadena ligera del anticuerpo, un sitio de unión de ribosoma bacteriano y la región variable de la cadena pesada del anticuerpo, se extraen del fagémido por restricción y se insertan en un plásmido de expresión de IgG para células de mamíferos, más abajo de una secuencia señal de anticuerpo eucariota y más arriba de la región constante de una cadena pesada de IgG1 humano. En una segunda etapa, la región que contiene el sitio de unión del ribosoma bacteriano y el péptido señal bacteriano de la cadena pesada se intercambia contra una secuencia IRES y una secuencia señal eucariota. Los IgG se expresan por transfección transitoria de células HEK293. Este proceso se describe con detalle en T. Jostock *et al.*, Journal of Immunological Methods 289 (2004) 65-80.

40 Un ejemplo de secuencia de región constante de IgG1 humano que se puede utilizar en la presente invención es la secuencia SEC ID NO 117.

45 Se realizó un cribado terciario en un ensayo de proliferación de células modificadas Baf/3, inducido por FGF2 y descrito en el ejemplo 4 a fin de caracterizar la inhibición por los anticuerpos anti-FGFR4 utilizando los sobrenadantes de cultivos de células HEK293 transfectadas transitoriamente por los vectores de expresión de los anticuerpos. Este cribado ha permitido identificar los anticuerpos de los clones 8, 31, 33 y 36. Las secuencias correspondientes se describen en la tabla 7.

50 Ejemplo 4: Establecimiento de la línea clonal murina BaF/3 FGF-R4-hMpl y protocolo de proliferación celular

Se clonó la parte extracelular y transmembranaria del FGF-R4 en fusión traduccional con el dominio intracelular del hMpl en un vector pEF6/V5-His A mutado a fin de obtener la presencia en 5' del tag HA delante del receptor quimérico FGF-R4-hMpl.

55 Constructo del pEF6A mutado

Se mejoró el vector pEF6/V5-His A (Invitrogen, referencia V961-20) a fin de integrar el MCS (multi Clonage Sites) asociado al tag HA colocado bajo el péptido señal del IgGk del pDisplay (Invitrogen, referencia V660-20). Para eso, se amplificó el MCS asociado al tag HA y su péptido señal por PCR entre los cebadores sentido de la secuencia SEC ID NO: 51 y la inversa de la secuencia SEC ID NO: 52 permitiendo insertar los sitios de restricción KpnI en 5' y XbaI en 3'. Se digirió el fragmento PCR por las enzimas KpnI y XbaI, después se clonó en el vector pEF6/V5-His A abierto por las mismas enzimas. Finalmente, el primer sitio BamHI del MCS se reemplazó por el sitio BsrGI digiriendo el vector nuevamente formado por las enzimas KpnI y SpeI e insertando entre estos sitios los cebadores de las secuencias SEC ID NO: 53 y SEC ID NO: 54 híbridas entre sí y que contienen el sitio enzimático BsrGI. El vector obtenido se denominó: pEF6mut-HA.

Construeto del vector pEF6mut-HA-FGF-R4-hMpl

El dominio intracelular del Mpl se amplificó en un vector pEF6/V5-His TOPO (Invitrogen, referencia K9610-20) entre los cebadores sentido de la secuencia SEC ID NO: 55 permitiendo la inserción del sitio de digestión SacI y la inversa de la secuencia SEC ID NO: 56, denominada comúnmente revBGH. Se digirieron después los fragmentos PCR generados, por las enzimas SacI y NotI.

El dominio extracelular y transmembranario del FGF-R4 se amplificó con la ayuda del par de cebadores (sentido: secuencia SEC ID NO: 57; inverso: secuencia SEC ID NO: 58). Estos cebadores permiten la inserción de sitios enzimáticos BamHI en 5' y SacI en 3'. Se digirió entonces el fragmento PCR obtenido por las enzimas BamHI y SacI.

Se clonaron entonces las amplificaciones de ADN que codifican para hMpl y FGF-R4, simultáneamente, en el vector pEF6mut-HA abierto BamHI - NotI. El construeto resultante se denomina "pEF6mut-HA FGF-R4 α IIIc-hMpl2". Se mejoró después este construeto por mutagénesis dirigida a fin de cambiar el dominio transmembranario del FGF-R4 (secuencia proteica SEC ID NO: 59) para la secuencia SEC ID NO: 60. Para eso, se utilizó el kit "QuickChange® Site-directed mutagenesis kit" (Clontech, referencia 200518) con los cebadores sentido de la secuencia SEC ID NO: 61 y la inversa de la secuencia SEC ID NO: 62. El nuevo construeto quimérico obtenido se denominó pEF6mut-HA FGF-R4 α IIIcmut-hMpl2.

Creación de una línea estable por transfección de la línea murina BaF/3 con el construeto FGF-R4 α IIIcmut-hMpl2:

Se introdujo el construeto "pEF6mut-HA FGF-R4 α IIIcmut-hMpl2" de manera estable por electroporación en el genoma de las células murinas BaF/3. Se seleccionó la línea obtenida en presencia de FGF2 a 20 ng/ml (R&D, referencia 234-FSE-025) y de heparina a 100 ng/ml (Sigma, referencia H3149). La línea transfectada y seleccionada es entonces de tipo clonal.

Protocolo de proliferación celular con la línea celular BaF/3 FGFR4-hMpl:

Se cultivaron y mantuvieron las células BaF/3 FGFR4-hMpl en un medio RPMI 1640 (Invitrogen; ref. 32404-014) completo (SVF al 10% (Hyclone; ref. SH30070.03), Glutamina a 2 mM, Aminoácido No Esencial MEM 1x (Gibco, ref 11 140-035), Piruvato de Sodio MEM 1x (Gibco, ref 11360-039)), complementado con FGF2 a 20 ng/ml (R&D System, ref 234-FSE) y heparina a 3 ng/ml (Sigma, ref H3149). La víspera, se inocularon las células a $0,4 \cdot 10^6$ células/ml en medio RPMI 1640 completo complementado con FGF2 a 20 ng/ml y con heparina a 3 ng/ml. Al día siguiente, se dispensaron 50 μ l de suspensión celular BaF/3 FGFR4-hMpl en un medio RPMI 1640 completo complementado con FGF2 a 20 ng/ml y con heparina a 3 ng/ml a $0,2 \cdot 10^6$ células/ml en placa de 96 pocillos (Porvair, ref 214006) seguido por 50 μ l de sobrenadante de hibridoma que contenía el anticuerpo a ensayar. A continuación, se colocaron las placas a 37°C, CO₂ al 5%, durante 24 a 30 h. Para la lectura de la proliferación celular, se cuantificó la cantidad de ATP por adición de 100 μ l de Cell Titer Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega, ref G7571) y se leyó la luminiscencia con ayuda de un luminómetro.

Se conservaron los clones que presentan en este ensayo una señal del 50% más débil que la del medio RPMI 1640 completo que contiene los aditivos FGF2 a 20 ng/ml y heparina a 3 ng/ml.

Cuando se incubaron los anticuerpos anti-FGFR4, específicos de FGF-R4, con las células Baf/3-FGFR4-hMpl y con los siguientes aditivos FGF2 a 20 ng/ml y heparina a 3 ng/ml, se observó un efecto antagonista sobre la proliferación celular. Entre los 39 hibridomas ensayados, 14 son capaces de inhibir la proliferación celular, inducida por el FGF de las células Baf/3-FGFR4-hMpl en presencia de FGF2.

Se demostró por ELISA (Fig 12) que los anticuerpos anti-FGFR4 antagonistas 40-12 y 64-12 eran afines a las proteínas murinas mFGFR4 y humanas hFGFR4 (D2, D3).

Por último se realizó un último cribado, por "Surface Plasmon Resonance" (BIAcore 2000) para determinar las constantes de afinidad de los anticuerpos anti-FGFR4. Se analizó la interacción entre la proteína FGF-R4 y el anticuerpo anti-FGFR4 presente en el sobrenadante de cultivo del hibridoma, después de haber fijado el anticuerpo anti-FGFR4 a un anticuerpo anti-Fc fijado él mismo sobre el chip CM. Las mediciones de cinéticas se realizaron según el protocolo de Canziani *et al.* 2004. Anal. Biochem. 325: 301-307.

Se seleccionaron dos anticuerpos entre los que tienen constantes de afinidad de 10^{-8} a 10^{-9} M y velocidades de disociación de 10^{-3} a 10^{-5} s⁻¹. Las características de estos anticuerpos se describen en la tabla 1 siguiente.

El método de referencia utilizado para la determinación de K_D es la "Surface Plasmon Resonance" (BIAcore).

Tabla 1A: Constantes de afinidad y de asociación/disociación de los anticuerpos anti-FGFR4 antagonistas purificados 40-12 y 64-12.

Anti-FGFR4	k_{on} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
40-12	1,94E + 05	1,26E-03	6,50E-09
64-12	1,05E + 04	6,02E-04	5,75E-08

Tabla 1B: Parámetros cinéticos de unión de los anticuerpos anti-FGFR4 8, 31, 33 y 36 medidos por "Surface Plasmon Resonance" (BIAcore 3000):

	sobre h-FGFR4-Histag			sobre h-FGFR4-Histag		
	K_{on} ($M^{-1}.s^{-1}$)	K_{off} (s^{-1})	K_D (M)	K_{on} ($M^{-1}.s^{-1}$)	K_{off} (s^{-1})	K_D (M)
Clon 8	8,93E + 0 5	2,92E-04	3,27E-10	1,20E + 06	1,36E-04	1,15E-10
Clon 31	6,48E + 05	9,80E-04	1,52E-09	9,14E + 05	1,80E-03	1,97E-09
Clon 33	8,05E + 05	6,17E-04	7,71E-10	1,01E + 06	7,04E-04	6,92E-10
Clon 36	2,44E + 05	6,31E-04	2,62E-09	3,30E + 05	7,52E-04	2,28E-09

Ejemplo 5: Especificidad de los anticuerpos anti-FGFR4

A- Especificidad de los anticuerpos anti-FGFR4 40-12 para el FGF-R4

La especificidad de cada anticuerpo se establece por ELISA según el protocolo descrito en el ejemplo 4. De esta manera, se observa la capacidad de cada anticuerpo para unirse a cada FGF-R. Este experimento demuestra claramente que el anticuerpo 40-12 no reconoce más que FGF-R4 y es por lo tanto específico de FGF-R4. El anticuerpo 64-12 es capaz de unirse principalmente a FGF-R4 pero también débilmente a FGF-R3 (Fig.7).

B - Especificidad de los anticuerpos anti-FGFR4 8, 31, 33 y 36 para el FGF-R4

La especificidad de cada anticuerpo se establece por ELISA según el protocolo siguiente: unas suspensiones de fagos que presentan en su superficie los anticuerpos del formato Fab se generan por infección de bacterias *E. coli*. Los antígenos de captura se han fijado en cajas Immulon-2 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Después, se añadieron las suspensiones de fagos, se detectaron después gracias al anticuerpo de ratón anti-fago M13 conjugado con peroxidasa (GE Healthcare, ref. 27-9421-01, dilución al 1:5000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim; ref UP664780) y las mediciones de densidad óptica (D.O.) se efectuaron a 450 nm. La tabla 2 resume los resultados obtenidos:

De esta manera, se observa la capacidad de cada anticuerpo para unirse a cada FGF-R. Este experimento demuestra claramente que los anticuerpos 8, 31, 33, 36 no reconocen más que FGF-R4 y son por lo tanto específicos de FGF-R4.

Tabla 2: Especificidad de los anticuerpos anti-FGF-R4 resultantes de los clones 8, 31, 33 y 36 establecida por ELISA (Señal = D.O., 450 nm)

	h-FGFR4(D2,D3)-histag	h-FGFR1-Fc	h-FGFR2-Fc	h-FGFR3-Fc
Clon 8	2,55	0,05	0,00	0,00
Clon 31	2,52	0,00	0,00	0,01
Clon 33	2,73	0,00	0,00	-0,01
Clon 36	1,87	-0,01	-0,01	-0,02

Ejemplo 6: Efecto antagonista del anticuerpo 40-12 y de los anticuerpos resultantes de los clones 8, 31, 33, 36 en la angiogénesis (*in vitro*)

A fin de determinar la actividad biológica del anticuerpo monoclonal 40-12 anti-FGFR4 durante la angiogénesis de células endoteliales humanas, unos experimentos de angiogénesis *in vitro* se realizaron con la ayuda de células HUVEC estimuladas por el FGF2 en presencia del anticuerpo 40-12 o del anticuerpo control en dosis crecientes de 1 a 30 μ g/ml. (Fig 8A y 8B)

En este ámbito, el anticuerpo monoclonal anti-FGFR4 antagonista activo 40-12 es capaz de inhibir la angiogénesis de células HUVEC, inducida por el FGF2, y esto a la dosis de 30 μ g/ml o 200 nM, mientras que el anticuerpo control 64-12 no tiene ningún efecto. Además, el anticuerpo 40-12 no tiene ningún efecto propio sobre la angiogénesis basal.

Estos resultados indican que un anticuerpo antagonista específico de FGF-R4 es capaz de inhibir la angiogénesis.

Como para el anticuerpo 40-12, se evaluaron los anticuerpos anti-FGFR4 de los clones 8, 31, 33 y 36 resultantes de la visualización de fagos, en cuanto a su capacidad para inhibir la angiogénesis de células endoteliales humanas de

tipo HUVEC, inducida por el FGF-2. Estos 4 anticuerpos bloquean la estimulación de la angiogénesis *in vitro* obtenida con el FGF-2, y está a la dosis de 10 µg/ml (Fig. 8C y 8D).

- 5 Ejemplo 7: Efecto antagonista del anticuerpo 40-12 y de los anticuerpos resultantes de los clones 8, 31, 33, 36 sobre las células de hepatocarcinomas humanos (*in vitro*)

10 A fin de determinar el efecto anti-tumoral del anticuerpo monoclonal anti-FGFR4 antagonista 40-12, se realizaron unos experimentos sobre células de hepatocarcinoma humano Hep3b en las que la proliferación y las vías de señalización y conducción dependen del par ligando-receptor: FGF19/FGF-R4.

En primer lugar, se realizó el estudio de las vías de señalización dependientes de FGF-R4 y que conducen a la proliferación de células Hep3b mediante el método de transferencia Western. Esta señalización celular pasa por la neo-síntesis de las proteínas cFos y JunB, así como por la fosforilación de Erk1/2 (Lin *et al.*, J Biol Chem., 2007, 14:27277-84). Para eso, se inocularon 5.10⁵ células en una caja de 35 mm de diámetro, en 2 ml de medio completo (DMEM, SVF al 10%, glutamina 2 mM). Veinticuatro horas después, se pusieron en carencia las células durante 24h, en 1,8 ml de medio desprovisto de suero. Después, se estimularon las células durante 3h por 200 µl de FGF19 concentrado 10 veces en ausencia o en presencia de anticuerpo anti-FGFR4 de control o 40-12. Se retiró después el medio, se lavaron las células una vez con PBS frío y se lisaron en una caja durante 30 min, a 4°C, por 75 µl de tampón RIPA complementado con inhibidor de proteasa. Después, se centrifugó el extracto proteico total durante 10 min, a 4°C, a 13.000 rpm y se analizó el sobrenadante mediante la técnica de transferencia Western. A continuación se incubaron las membranas durante 2h, a temperatura ambiente, en TBS, tween al 0,05%, 5% de leche y después se añadieron el anticuerpo primario anti-cFos (Cell Signaling Technology, ref 2250), anti-JunB (Cell Signaling Technology, ref 3746) y anti-fosfoErk1/2 (Cell Signaling Technology, ref 4377), al 1/1000 y se incubaron una noche a 4°C con agitación lenta. Se aclaró tres veces la membrana con TBS, tween al 0,05% y se incubó el anticuerpo secundario unido a HRP durante 4h, a 4°C, diluido al 1/2000 en TBS, tween al 0,05%, 5% de leche. Se cuantificaron entonces los resultados de la transferencia Western con ayuda de un Chemigenius (Syngene). Se ponderó la intensidad de las bandas obtenidas con los diferentes anticuerpos por la intensidad de las bandas obtenidas con el anticuerpo anti-actina directamente unido con la HRP y utilizado al 1/3000 (Santa Cruz Biotechnology, ref Sc-8432-HRP).

35 El FGF19 a 30 ng/ml induce la síntesis de las proteínas JunB y cFos, así como la fosforilación de Erk1/2 en las células Hep3b. Esta neo-síntesis de proteína y la fosforilación de Erk son inhibidas completamente por el anticuerpo anti-FGFR4 40-12 a 100 µg/ml, aunque el anticuerpo de control no tiene ningún efecto inhibitor. Se cuantificaron estos efectos observados en las membranas de transferencia Western (Fig. 9A) y se representaron las intensidades de las bandas de cada membrana en forma de gráfica (Fig. 9B).

40 En segundo lugar, se han llevado a cabo experimentos de proliferación celular propiamente dichos. Se inocularon 5000 células en placas de 96 pocillos, en 100 µl de medio DMEM, SVF al 10%, glutamina 2 mM. 24 horas después, las células son desprovistas de suero durante 24 horas en un medio de cultivo. Después, se estimularon las células Hep3b durante 72h, por 100 µl de medio sin suero complementado con 10 ng/ml de FGF19 (producción interna a Sanofi-Aventis R&D) o por el 10% de suero en ausencia o en presencia de anticuerpo control o de anticuerpo monoclonal anti-FGFR4 antagonista 40-12. Después de 3 días, se cuantificó la proliferación celular con la ayuda del kit CellTiter Glo (Promega, Francia).

45 De estos experimentos, se desprende que el suero así como el FGF19 son capaces de estimular la proliferación de Hep3b. El anticuerpo anti-FGFR4 antagonista 40-12 inhibe parcialmente a 100 µg/ml esta proliferación inducida al suero mientras que el anticuerpo control no presenta ninguna actividad inhibitora (Fig. 10A). Además, el anticuerpo 40-12 a 10 µg/ml bloquea completamente la proliferación inducida por el FGF19 (Fig. 10B). El anticuerpo control no tiene ningún efecto.

50 Esto demuestra que se puede utilizar el anti-FGFR4 antagonista objeto de la invención como agente terapéutico anti-tumoral en el ámbito de tumores dependientes del FGF19 o del FGF-R4 y que este anticuerpo sería particularmente eficaz en el tratamiento de los hepatocarcinomas.

55 A fin de simplificar el estudio del efecto de los anticuerpos anti-FGFR4 sobre las células Hep3b, se desarrolló un ensayo ELISA para la detección de la fosforilación de Erk1/2 tras la estimulación de estas células por el FGF-19 (en correlación con los experimentos descritos en el ejemplo 8), del FGF-2 o de suero fetal bovino.

60 Para eso, se inocularon 50.000 células Hep3b en placas de 96 pocillos, negras, de fondo transparente (COSTAR, ref 3603) en 100 µl de medio DMEM, SVF al 10%, glutamina 2 mM. Después de 24h, se sometieron las células a carencia durante 24h en medio DMEM, glutamina 2 mM sin SVF. Se aspiró el medio a continuación y se reemplazó por 100 µl de medio de carencia pre-equilibrado a 37°C, que contiene el FGF o el SVF, así como los anticuerpos evaluados a las diferentes dosis. Las células se incuban durante 3h a 37°C, CO₂ al 5%. Se aspira entonces el medio de estimulación, se enjuagan los pocillos con PBS a 4°C y se fijan las células por adición de 200 µl de PFA

(paraformaldehído) al 4% en PBS, durante 15 min, a temperatura ambiente. Se retira el PFA y se lavan las células tres veces con 200 µl de PBS. El marcado por los anticuerpos para la detección de fosfo-Erk1/2, directamente sobre las células Hep3b empieza con la saturación de los sitios no específicos con 100 µl de tampón de saturación (21,25 ml de PBS, 1,25 ml de suero no inmune de cabra al 10% (Zymed, ref 50-062Z), 75 µl de tritón X 100), durante 2h. Se reemplaza el tampón de saturación por 50 µl de anticuerpo primario anti-fosfo Erk1/2 (Cell Signaling Technology, ref 4377) diluido al 1/100 en tampón de PBS, BSA al 1%, tritón X 100 al 0,3%. Se incuba el anticuerpo primario con las células durante una noche a 4°C. Se enjuaga a continuación mediante 3 lavados de 200 µl de PBS y se revela con la ayuda de un anticuerpo secundario anti-conejo unido a AlexaFluor 488 (Molecular Probes, ref A11008) diluido al 1/5000 en tampón de PBS, BSA al 1%, tritón X 100 al 0,3%, durante 4h. Después, se aclara el anticuerpo secundario mediante 3 lavados de 200 µl de PBS y se añaden después 100 µl de PBS a cada pocillo. Se lee la fluorescencia por encima con la ayuda de un lector de placas de tipo EnVision 2103 Multilabel Reader (Perkin Elmer) utilizando el filtro FITC.

Esta técnica permite confirmar que el FGF-19 a 30 ng/ml induce la fosforilación de Erk1/2 en las células Hep3b y que el 40-12 es capaz de bloquear esta estimulación desde la dosis de 3 µg/ml (Fig. 9C). El FGF-2 así como el suero son igualmente capaces de inducir el sistema. En estos 2 últimos, el anticuerpo 40-12 inhibe el efecto del FGF-2 y del suero a dosis más elevadas (30-100 µg/ml; Fig. 9C).

La detección de fosfo-Erk1/2 por ELISA permitió también demostrar que los anticuerpos anti-FGFR4 activos en el modelo de la angiogénesis *in vitro* son igualmente capaces de bloquear entre el 70 y el 95% de la fosforilación de Erk1/2 inducida por el FGF-19 con la dosis de 3 µg/ml (Fig. 9D).

De manera ventajosa, los anticuerpos de la presente invención tienen un efecto antagonista al mismo tiempo sobre la angiogénesis patológica asociada al desarrollo del tumor y sobre el crecimiento tumoral hepático propiamente dicho, en particular en un modelo de hepatocarcinoma.

Ejemplo 8: Efecto antagonista del anticuerpo 40-12 en el modelo murino de cáncer pancreático

Para este modelo farmacológico, se utilizan ratones hembra Rip1-Tag2 (Charles River Laboratory, Francia) de fondo genético C57Bl/6J. Los animales obtienen a partir de la semana 9 después del nacimiento, agua de bebida enriquecida con el 5% de sacarosa. Los ratones se tratan desde la semana 10 hasta la semana 12,5 en un protocolo de tratamiento en intervención, una vez por semana, por una inyección por vía sub-cutánea de los anticuerpos anti-FGFR4 40-12 o de control con la dosis de 25 mg/kg (Fig. 14A). Este protocolo está aprobado por el "Comité de experimentación Animal (Animal Care and Use Committee)" de Sanofi-Aventis Recherche. Las instalaciones zootécnicas, la atención prestada a los animales así como los protocolos de tratamiento están de acuerdo con los principios impuestos por el convenio europeo sobre la protección de animales vertebrados y sometidos a eutanasia después del periodo de tratamiento o cuando la carga tumoral y/o los efectos secundarios obligan a su retirada del estudio.

Para la medición de la carga tumoral, se someten los animales a eutanasia al final del experimento y los tumores se microdisecaron a partir del páncreas recién extirpado. Se mide el volumen tumoral en mm³ con la ayuda de un pie de rey, aplicando la fórmula [volumen = 0,52 x (anchura)² x (longitud)] a fin de aproximarse al volumen de un esferoide. La carga tumoral para ratón se calcula por la acumulación del volumen de los tumores de cada ratón.

Para el análisis histoquímico de la densidad vascular, se anestesian los animales, se recogen los páncreas, se fijan una noche en accustain® (Sigma), después se meten en parafina. Se preparan cortes de 5 µm de grosor para cada muestra. Se detectan las células endoteliales por incubación de los cortes con tripsina (Zymed, ref 00-3003), a 37°C, durante 10 min, después con un anticuerpo anti-CD31 de ratón hecho en rata y diluido al 1/50 (BD Pharmingen). Para revelar las regiones marcadas por el anticuerpo, se incuban los cortes con un anticuerpo anti-rata unido a biotina durante 30 min, después con estreptavidina unida a HRP durante también 30 min (Vectastain® ABC kit, Vector) y por último con DAB durante 5 min. (Vector, ref SK4100). Se marcan entonces los cortes con hematoxilina diluida al 1/10 (Dako, S-3309). Se realizan las fotografías con la ayuda de una cámara montada en un microscopio (Nikon, E-800) con un aumento total de 200 veces. Se analizan las imágenes mediante un programa (Visiolab, Biocom). Se recuentan los vasos sanguíneos en el tumor y se clasifican en función de su superficie: los vasos pequeños entre 5 y 20 µm², los medianos entre 21 y 100 µm² y los grandes a partir de 101 µm². Se analizan dos portaobjetos por páncreas para determinar la densidad vascular que corresponde al número total de elementos marcados por campo.

En este modelo, el tratamiento subcutáneo con la ayuda del anticuerpo anti-FGFR4 40-12 a 25 mg/kg, una vez por semana, entre la décima y la duodécima semana, permite reducir la carga tumoral en el 55% y de manera significativa (Fig 11B) y tiende en reducir el 34% el número de tumores por páncreas (Fig. 11C) mientras que el tratamiento de control no tiene ningún efecto. Esta inhibición del desarrollo tumoral gracias al anticuerpo anti-FGFR4 40-12 está acompañada de una reducción significativa del 31% de la densidad vascular total (Fig. 11D) que corresponde a una reducción observada del número de vasos sanguíneos en el conjunto de grupos de tamaño de vasos marcados con la ayuda de un anticuerpo anti-CD31 (Fig. 11D).

Estos resultados *in vivo* demuestran claramente que un anticuerpo anti-FGFR4 antagonista es capaz de inhibir el reclutamiento y la formación de vasos sanguíneos en el tumor. Esta inhibición de la vascularización tumoral está acompañada de una reducción del número de tumores por páncreas y del volumen tumoral total.

De manera ventajosa, los anticuerpos de la presente invención tienen un efecto antagonista al mismo tiempo sobre la angiogénesis patológica y sobre el crecimiento tumoral hepático (en un modelo de hepatocarcinoma) y pancreático.

Ejemplo 9: Reactividad cruzada del anticuerpo hacia los FGF-R4 humano, murino y de rata.

En un primer momento, se realizaron experimentos de competición de unión. Para ello, se marcó el FGF2 a nivel de 2 cisteínas libres con la ayuda de un AlexaFluor®, 488 nm, C-5 maleimida (Molecular Probes, A10254) según las recomendaciones del proveedor. Este FGF2-AF488 a 10 ng/ml, es capaz de unirse a los FGF-R4 humanos expresados en la superficie de las células 300-19 transfectadas (Fig. 8). Esta unión es específica ya que la adición en exceso de FGF2 no marcado permite desplazar la interacción FGF2/FGF-R4 (Fig. 8A). Se realizó el mismo experimento añadiendo dosis crecientes del anticuerpo 40-12 o del anticuerpo control 64-12. Sólo el anticuerpo antagonista 40-12 es apto para desplazar la unión FGF2-AF488/FGF-R4 y esto con un IC₅₀ de 3500 ng/ml, es decir 23 nM, que demuestra que el efecto antagonista de este anticuerpo se debería a su capacidad para desplazar la unión FGF/FGF-R4.

En un segundo momento y con el fin de determinar la aptitud del clon 40-12 para bloquear la unión FGF/FGF-R4 en otras especies distintas del hombre, se realizó un experimento de disociación utilizando la unión FGF2/FGF-R4 de ratón, de rata y de humano en referencia. Para ello, se marcó FGF2 murino (R&D, ref 3139-FB-025) o de rata (R&D, ref 3339-FB-025) de la misma manera que el FGF2 humano por un AlexaFluor 488. Se realizaron los experimentos de disociación utilizando las líneas 300-19 transfectadas con los receptores FGF-R4 de ratón o de rata. Los resultados demuestran que el anticuerpo anti-FGFR4 antagonista 40-12 es capaz de disociar la unión FGF2/FGF-R4 en un sistema de ratón o rata con la misma eficacia que en el sistema humano. En efecto, los IC₅₀ son de 3500, 4110 y 3940 ng/ml, es decir 23, 27 y 26 nM, para los complejos FGF2/FGF-R4 humano, murino o de rata, respectivamente (Fig. 13A, 13B, 13C, respectivamente). Esta capacidad para unirse al FGF-R4 de roedores se verificó por ELISA. El anticuerpo 40-12 se une tanto al FGF-R4 humano como murino (Fig.12).

Estos resultados indican que el anticuerpo anti-FGFR4 40-12 se podrá utilizar en modelos farmacológicos en roedores (al menos en ratón y rata) y que los resultados obtenidos deberían ser predictivos de la eficacia en el hombre.

Asimismo, los estudios realizados sobre el anticuerpo resultante de los clones 8, 31, 33 y 36 demuestran que estos anticuerpos reconocen al mismo tiempo el FGF-R4 humano y el FGF-R4 murino (Tabla 4 siguiente).

Tabla 4: Parámetros cinéticos de unión de los anticuerpos anti-FGFR4 8, 31, 33 y 36 medidos por "Surface Plasmon Resonance" (BIAcore 3000):

	sobre h-FGFR4-Histag			sobre m-FGFR4-histag		
	Kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (s ⁻¹)	KD (M)	Kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	Koff (s ⁻¹)	KD (M)
Clon 8	8,93E + 05	2,92E - 04	3,27E - 10	1,20E + 06	1,36E - 04	1,15E - 10
Clon 31	6,48E + 05	9,80E - 04	1,52E - 09	9,14E + 05	1,80E - 03	1,97E - 09
Clon 33	8,05E + 05	6,17E - 04	7,71E - 10	1,01E + 06	7,04E - 04	6,92E - 10
Clon 36	2,44E + 05	6,31E - 04	2,62E - 09	3,30E + 05	7,52E - 04	2,28E - 09

Ejemplo 10: Determinación del epítipo reconocido por los anticuerpos anti-FGF-R4

A- Determinación del epítipo reconocido por el anticuerpo anti-FGFR4 40-12

Se realizó un cribado para determinar el dominio específico del FGFR4 reconocido por el anticuerpo 40-12 por ensayo ELISA. Gracias al uso de una forma deletada del dominio D1 de FGF-R4 en ELISA, se estableció que el anticuerpo 40-12 interactuaba a nivel de los dominios D2-D3 de FGF-R4 (Fig. 12).

Se realizó un segundo cribado por ensayo ELISA, utilizando como antígeno de captura los constructos que contienen o bien el dominio D1 (SABVA4794) o bien el dominio D2 (SABVA4796) o bien el dominio D3 (SABVA4799) de la proteína hFGFR4, como se describe en el ejemplo 2. Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-4 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Después, se añadió el hibridoma 40-12, se detectó gracias al anticuerpo de conejo anti-ratón IgG conjugado con peroxidasa (Sigma; ref. A9044-dilución al 1:50000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim; ref UP664780) y se realizaron las mediciones de densidad óptica (D. O.) a 450 nm. La tabla 5 resume los resultados obtenidos:

Tabla 5: Medición de la unión del anticuerpo 40-12 a los diferentes subdominios de FGF-R4

Dominio estudiado	D1 SABVA4794	D2 SABVA4796	D3 SABVA4799	D1-D3 FGFR-Fc
Señal (D.O., 450 nm)	0,185	3,000	0,105	3.000

El anticuerpo anti-FGFR4 reconoce por lo tanto el dominio D2 de la parte extracelular de la proteína FGFR4.

Por otra parte, la proteína FGFR4-Fc desnaturalizada con SDS no es reconocida por el anticuerpo 40-12 en el análisis por transferencia Western, lo que indica que el epítipo determinado por el 40-12 sobre el dominio D2 de FGFR4 es de tipo conformacional.

B- Determinación del epítipo reconocido por los anticuerpos anti-FGFR4 8, 31, 33, 36.

Se realizó un cribado para determinar el dominio específico del FGFR4 reconocido por los anticuerpos 8, 31, 33, 36 por ensayo ELISA, utilizando como antígeno de captura los constructos que contienen o bien los dominios D2 y D3 (SEC ID No 42) o bien la proteína hFGFR4-Histag (SABVA4614, SEC ID NO 40). Se fijó el antígeno de captura en cajas Immulon-4 enzyme-linked (VWR Scientific Inc. Swedesboro, NJ). Se añadieron después los sobrenadantes de los cultivos de HEK293 transfectados transitoriamente por plásmidos que permiten la secreción de los anticuerpos 8, 31, 33, 36, y después se detectaron gracias al anticuerpo de conejo anti-humano IgG conjugado con peroxidasa (DakoCytomation, ref. P0214-dilución al 1:5000). El revelado se realizó con el sustrato TMB-H₂O₂ (Interchim; ref U P664780) y las mediciones de densidad óptica (D.O.) se efectuaron a 450 nm. La tabla 6 siguiente resume los resultados obtenidos:

Tabla 6: Unión de los anticuerpos resultantes de los clones 8, 31, 33 y 36 al FGF-R4 entero o al sub-dominio D2-D3 (señal DO a 450 nm)

	hFGFR4-Histag	hFGFR4(D2,D3)-Histag
Clon 8	3,898	3,860
Clon 31	3,859	3,741
Clon 33	3,752	3,621
Clon 36	3,751	3,616

Los anticuerpos 8, 31, 33 y 36 reconocen por lo tanto el D2-D3 de la parte extracelular de la proteína FGFR4.

Tabla 7: secuencias utilizadas, obtenidas y deducidas

	Secuencias nucleotídicas	Secuencias proteicas
Anticuerpo 40-1 2		
VH + CH	SEC ID NO 1	SEC ID NO 2
VL + CL	SEC ID NO 3	SEC ID NO 4
VH	SEC ID NO 5	SEC ID NO 6
VL	SEC ID NO 7	SEC ID NO 8
CDR VH		SEC ID NO 9; 0; 11
CDR VL		SEC ID NO 12; 13; 14
Anticuerpo 64-12		
VH + CH	SEC ID NO 15	SEC ID NO 16
VL + CL	SEC ID NO 17	SEC ID NO 18
VH	SEC ID NO 19	SEC ID NO 20
VL	SEC ID NO 21	SEC ID NO 22
CDR VH		SEC ID NO 23; 24; 25
CDR VL		SEC ID NO 26; 27; 28
Secuencias humanizadas		
Cadena ligera 1	SEC ID NO 29	SEC ID NO 30
Cadena ligera 2	SEC ID NO 31	SEC ID NO 32
Cadena pesada 1	SEC ID NO 33	SEC ID NO 34
Cadena pesada 2	SEC ID NO 35	SEC ID NO 36
Cadena pesada 3	SEC ID NO 37	SEC ID NO 38
Constructos		
hFGFR4-Histag	SEC ID NO 39	SEC ID NO 40
hFGFR4-Streptag	SEC ID NO 68	SEC ID NO 69
hFGFR4(D2D3)-Histag	SEC ID NO 41	SEC ID NO 42
mFGFR4-Histag.	SEC ID NO 43	SEC ID NO 44
hFGFR1 -Fc	SEC ID NO 45	SEC ID NO 46

hFGFR2-Fc	SEC ID NO 47	SEC ID NO 48
rFGFR4	SEC ID NO 49	SEC ID NO 50
Secuencias de cebadores para el establecimiento de la línea clonal (ejemplo 4)	SEC ID NO 51; 52; 53; 54; 55; 56; 58	
Dominio transmembranario FGFR4	SEC ID NO 61; 62	
Oligonucleótidos cebadores tabla 1	SEC ID NO 63; 64; 65; 66; 67	
Epítipo en dominio D2		SEC ID NO 70
Anticuerpo clon 8		
Cadena ligera entera	SEC ID NO 71	SEC ID NO 72
Cadena ligera CDR		SEC ID NO 73; 74; 75
Cadena pesada entera	SEC ID NO 76	SEC ID NO 77
Cadena pesada CDR		SEC ID NO 78; 79; 80
Anticuerpo del clon 31		
Cadena ligera entera	SEC ID NO 81	SEC ID NO 82
Cadena ligera CDR		SEC ID NO 83; 84; 85
Cadena pesada entera	SEC ID NO 86	SEC ID NO 87
Cadena pesada CDR		SEC ID NO 88; 89; 80
Anticuerpo del clon 33		
Cadena ligera entera	SEC ID NO 91	SEC ID NO 92
Cadena ligera CDR		SEC ID NO 93; 94; 85
Cadena pesada entera	SEC ID NO 96	SEC ID NO 97
Cadena pesada CDR		SEC ID NO 98; 99; 100
Anticuerpo del clon 36		
Cadena ligera entera	SEC ID NO 101	SEC ID NO 102
Cadena ligera CDR		SEC ID NO 103; 104; 105
Cadena pesada entera	SEC ID NO 106	SEC ID NO 107
Cadena pesada CDR		SEC ID NO 108; 109; 110
Sub-dominios de la parte extracelular de hFGFR4 fusionados al dominio Fc del IgG1		
rFGFR4_D1::Fc	SEC ID NO 111	SEC ID NO 112
rFGFR4_D2::Fc	SEC ID NO 113	SEC ID NO 114
rFGFR4_D3::Fc	SEC ID NO 115	SEC ID NO 116
Secuencia de región constante de IgG1 humano		SEC ID NO 117

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> Antagonistas específicos del receptor FGF-R4

<130> FR2008-072 PCT

5 <160> 117

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 1389

<212> ADN

10 <213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1389)

<400> 1

atg aac agg ctt act tcc tca ttg ctg ctg ctg att gtc cct gca tat	48
Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr	
1 5 10 15	
gtc ctg tcc cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag	96
Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln	
20 25 30	
ccc tcc cag acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg	144
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu	
35 40 45	
agc act tct ggt atg ggt gtg agc tgg att cgt cag cct tca gga aag	192
Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys	
50 55 60	
ggt ctg gag tgg ctg gca cac att tac tgg gat gat gac aag cgc tat	240
Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr	
65 70 75 80	
aac cca tcc ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc	288
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser	
85 90 95	
aac cag gta ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc	336
Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala	
100 105 110	
aca tac tac tgt gct cga gat tac tac gct agt agc ttt gac tac tgg	384
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp	
115 120 125	
ggc caa ggc acc act ctc aca gtc tcc tca gcc aaa acg aca ccc cca	432
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro	
130 135 140	
tct gtc tat cca ctg gcc cct gga tct gct gcc caa act aac tcc atg	480
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met	

15

ES 2 544 761 T3

145	150	155	160	
gtg acc ctg gga tgc ctg gtc aag ggc tat ttc cct gag cca gtg aca				528
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	165	170	175	
gtg acc tgg aac tct gga tcc ctg tcc agc ggt gtg cac acc ttc cca				576
Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro	180	185	190	
gct gtc ctg cag tct gac ctc tac act ctg agc agc tca gtg act gtc				624
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val	195	200	205	
ccc tcc agc acc tgg ccc agc gag acc gtc acc tgc aac gtt gcc cac				672
Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His	210	215	220	
ccg gcc agc agc acc aag gtg gac aag aaa att gtg ccc agg gat tgt				720
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys	225	230	235	240
ggt tgt aag cct tgc ata tgt aca gtc cca gaa gta tca tct gtc ttc				768
Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe	245	250	255	
atc ttc ccc cca aag ccc aag gat gtg ctc acc att act ctg act cct				816
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro	260	265	270	
aag gtc acg tgt gtt gtg gta gac atc agc aag gat gat ccc gag gtc				864
Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val	275	280	285	
cag ttc agc tgg ttt gta gat gat gtg gag gtg cac aca gct cag acg				912
Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr	290	295	300	
caa ccc cgg gag gag cag ttc aac agc act ttc cgc tca gtc agt gaa				960
Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu	305	310	315	320
ctt ccc atc atg cac cag gac tgg ctc aat ggc aag gag ttc aaa tgc				1008
Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys	325	330	335	
agg gtc aac agt gca gct ttc cct gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc				1056
Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser	340	345	350	
aaa acc aaa ggc aga ccg aag gct cca cag gtg tac acc att cca cct				1104
Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro	355	360	365	
ccc aag gag cag atg gcc aag gat aaa gtc agt ctg acc tgc atg ata				1152
Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile	370	375	380	
aca gac ttc ttc cct gaa gac att act gtg gag tgg cag tgg aat ggg				1200
Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly	385	390	395	400

ES 2 544 761 T3

cag cca gcg gag aac tac aag aac act cag ccc atc atg gac aca gat 1248
Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
405 410 415

ggc tct tac ttc gtc tac agc aag ctc aat gtg cag aag agc aac tgg 1296
Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
420 425 430

gag gca gga aat act ttc acc tgc tct gtg tta cat gag ggc ctg cac 1344
Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
435 440 445

aac cac cat act gag aag agc ctc tcc cac tct cct ggt aag tga 1389
Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 2

<211> 462

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 2

Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu 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 Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

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

ES 2 544 761 T3

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 Ala 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

ES 2 544 761 T3

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 Val 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

$\langle 210 \rangle$ 3

<211> 705

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

$\langle 220 \rangle$

<221> CDS

<222> (1)..(705)

<400> 3

atg gtt ttc aca cct cag att ctt gga ctt atg ctt ttc tgg att tca 48
Met Val Phe Thr Pro Gln Ile Leu Gly Leu Met Leu Phe Trp Ile Ser
1 5 10 15

gcc tcc aga ggt gat att gtg cta act cag tct cca gcc acc ctg tct 96
Ala Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

gtg act cca gga gat aga gtc agt ctt tcc tgc agg gcc agt caa agt 144
Val Thr Pro Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

att agc aac tac cta cac tgg tat caa caa aaa tca cat gag tct cca 192
Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro
50 55 60

agg ctt ctc atc aag tat gct tcc cag tcc atc tct ggg atc ccc tcc 240
Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc att ctc agt ttc aac 288
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Ser Phe Asn
85 90 95

```

agt gtg gag act gaa gat ttt gga atg tat ttc tgt caa cag agt aac      336
Ser Val Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn
      100                      105                      110

```

agc tgg cct ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aaa ttg gaa ata aaa cgg 384
 Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

ES 2 544 761 T3

gct gat gct gca cca act gta tcc atc ttc cca cca tcc agt gag cag 432
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

tta aca tct gga ggt gcc tca gtc gtg tgc ttc ttg aac aac ttc tac 480
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

ccc aaa gac atc aat gtc aag tgg aag att gat ggc agt gaa cga caa 528
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175

aat ggc gtc ctg aac agt tgg act gat cag gac agc aaa gac agc acc 576
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

tac agc atg agc agc acc ctc acg ttg acc aag gac gag tat gaa cga 624
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205

cat aac agc tat acc tgt gag gcc act cac aag aca tca act tca ccc 672
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220

att gtc aag agc ttc aac agg aat gag tgt taa 705
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 4

<211> 234

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 4

Met Val Phe Thr Pro Gln Ile Leu Gly Leu Met Leu Phe Trp Ile Ser
1 5 10 15

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

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

Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro
50 55 60

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

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

ES 2 544 761 T3

Ser Val Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn
100 105 110

Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser 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> 5

<211> 442

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (29)..(442)

<400> 5

tgaaggagta gaaaactagt gtgcagat atg aac agg ctt act tcc tca ttg 52
Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu
1 5

ctg ctg ctg att gtc cct gca tat gtc ctg tcc cag gtt act ctg aaa 100
Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys
10 15 20

gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag acc ctc agt ctg act 148
Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr
25 30 35 40

10 tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct ggt atg ggt gtg agc 196
Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

ES 2 544 761 T3

45	50	55	
tgg att cgt cag cct tca gga aag ggt ctg gag tgg ctg gca cac att			244
Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile			
60	65	70	
tac tgg gat gat gac aag cgc tat aac cca tcc ctg aag agc cgg ctc			292
Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu			
75	80	85	
aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta ttc ctc aag atc acc			340
Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr			
90	95	100	
agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac tgt gct cga gat tac			388
Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr			
105	110	115	120
tac gct agt agc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctc aca gtc			436
Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val			
125	130	135	
tcc tca			442
Ser Ser			

<210> 6

<211> 138

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 6

Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu 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 Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys	
50 55 60	
Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr	
65 70 75 80	
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser	
85 90 95	
Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala	
100 105 110	
Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp	
115 120 125	
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser	
130 135	

<210> 7

ES 2 544 761 T3

<211> 401

<212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

5 <221> CDS

<222> (18)..(401)

<400> 7

```

tcagggaaag ctcgaag atg gtt ttc aca cct cag att ctt gga ctt atg      50
                Met Val Phe Thr Pro Gln Ile Leu Gly Leu Met
                  1                5                10

ctt ttc tgg att tca gcc tcc aga ggt gat att gtg cta act cag tct      98
Leu Phe Trp Ile Ser Ala Ser Arg Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser
              15                20                25

cca gcc acc ctg tct gtg act cca gga gat aga gtc agt ctt tcc tgc      146
Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys
              30                35                40

agg gcc agt caa agt att agc aac tac cta cac tgg tat caa caa aaa      194
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
              45                50                55

tca cat gag tct cca agg ctt ctc atc aag tat gct tcc cag tcc atc      242
Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile
              60                65                70                75

tct ggg atc ccc tcc agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc      290
Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
              80                85                90

att ctc agt ttc aac agt gtg gag act gaa gat ttt gga atg tat ttc      338
Ile Leu Ser Phe Asn Ser Val Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe
              95                100                105

tgt caa cag agt aac agc tgg cct ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aaa      386
Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
              110                115                120

ttg gaa ata aaa cgg .      401
Leu Glu Ile Lys Arg
              125

```

<210> 8

10 <211> 128

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

ES 2 544 761 T3

Met Val Phe Thr Pro Gln Ile Leu Gly Leu Met Leu Phe Trp Ile Ser
1 5 10 15

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

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

Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro
50 55 60

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

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

Ser Val Glu Thr Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn
100 105 110

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

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 9

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser
1 5

<210> 10

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

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

<210> 11

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5

20 <210> 12

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 12
 5 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10
 <210> 13
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 10 <400> 13
 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5
 <210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Mus sp.
 <400> 14
 Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe Thr
 1 5
 <210> 15
 <211> 1395
 20 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1395)
 25 <400> 15
 atg gac tcc agg ctc aat tta gtt ttc ctt gtc ctt att tta aaa ggt 48
 Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 gtc cag tgt gat gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg cag 96
 Val Gln Cys Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30
 cct gga ggg tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc 144
 Pro Gly Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

ES 2 544 761 T3

35	40	45	
agt aac ttt gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag gga ctg Ser Asn Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu 50 55 60			192
gag tgg gtc gca tac att agt agt ggc agt agt acc atc tac tat gca Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Tyr Ala 65 70 75 80			240
gac aca gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn 85 90 95			288
acc ctg ttc ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg Thr Leu Phe Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met 100 105 110			336
tat tac tgt gca aga tat gat tac gac gat gat tac tat gct atg gaa Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Glu 115 120 125			384
tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca gcc aaa acg aca Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr 130 135 140			432
ccc cca tct gtc tat cca ctg gcc cct gga tct gct gcc caa act aac Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn 145 150 155 160			480
tcc atg gtg acc ctg gga tgc ctg gtc aag ggc tat ttc cct gag cca Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro 165 170 175			528
gtg aca gtg acc tgg aac tct gga tcc ctg tcc agc ggt gtg cac acc Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr 180 185 190			576
ttc cca gct gtc ctg cag tct gac ctc tac act ctg agc agc tca gtg Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val 195 200 205			624
act gtc ccc tcc agc acc tgg ccc agc gag acc gtc acc tgc aac gtt Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val 210 215 220			672
gcc cac ccg gcc agc agc acc aag gtg gac aag aaa att gtg ccc agg Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg 225 230 235 240			720
gat tgt ggt tgt aag cct tgc ata tgt aca gtc cca gaa gta tca tct Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser 245 250 255			768
gtc ttc atc ttc ccc cca aag ccc aag gat gtg ctc acc att act ctg Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu 260 265 270			816
act cct aag gtc acg tgt gtt gtg gta gac atc agc aag gat gat ccc Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro 275 280 285			864

ES 2 544 761 T3

gag gtc cag ttc agc tgg ttt gta gat gat gtg gag gtg cac aca gct 912
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

cag acg caa ccc cgg gag gag cag ttc aac agc act ttc cgc tca gtc 960
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320

agt gaa ctt ccc atc atg cac cag gac tgg ctc aat ggc aag gag ttc 1008
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335

aaa tgc agg gtc aac agt gca gct ttc cct gcc ccc atc gag aaa acc 1056
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

atc tcc aaa acc aaa ggc aga ccg aag gct cca cag gtg tac acc att 1104
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365

cca cct ccc aag gag cag atg gcc aag gat aaa gtc agt ctg acc tgc 1152
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

atg ata aca gac ttc ttc cct gaa gac att act gtg gag tgg cag tgg 1200
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400

aat ggg cag cca gcg gag aac tac aag aac act cag ccc atc atg gac 1248
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415

aca gat ggc tct tac ttc gtc tac agc aag ctc aat gtg cag aag agc 1296
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

aac tgg gag gca gga aat act ttc acc tgc tct gtg tta cat gag ggc 1344
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445

ctg cac aac cac cat act gag aag agc ctc tcc cac tct cct ggt aag 1392
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

tga 1395

<210> 16

<211> 464

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 16

Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

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

ES 2 544 761 T3

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

ES 2 544 761 T3

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 Val 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> 17

<211> 705

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(705)

<400> 17

10 atg gcc tgg att tca ctt ata ctc tct ctc ctg gct ctc agc tca ggg

48

ES 2 544 761 T3

Met	Ala	Trp	Ile	Ser	Leu	Ile	Leu	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Ser	Ser	Gly		
1				5					10					15			
gcc	att	tcc	cag	gct	gtt	gtg	act	cag	gaa	tct	gca	ctc	acc	aca	tca		96
Ala	Ile	Ser	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Ser	Ala	Leu	Thr	Thr	Ser		
			20					25					30				
cct	ggt	gaa	aca	gtc	aca	ctc	act	tgt	cgc	tca	agt	act	ggg	gct	gtt		144
Pro	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val		
		35					40					45					
aca	act	agt	aac	tat	gcc	aac	tgg	gtc	caa	gaa	aaa	cca	gat	cat	tta		192
Thr	Thr	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Glu	Lys	Pro	Asp	His	Leu		
		50				55					60						
ttc	act	ggt	cta	ata	ggt	ggt	acc	aac	aac	cga	gct	cca	ggt	gtt	cct		240
Phe	Thr	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Pro	Gly	Val	Pro		
65					70					75					80		
gcc	aga	ttc	tca	ggc	tcc	ctg	att	gga	gac	aag	gct	gcc	ctc	acc	atc		288
Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile		
				85					90					95			
aca	ggg	gca	cag	act	gag	gat	gag	gca	ata	tat	ttc	tgt	gct	cta	tgg		336
Thr	Gly	Ala	Gln	Thr	Glu	Asp	Glu	Ala	Ile	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Trp		
			100					105						110			
tac	agc	aac	cat	tgg	gtg	ttc	ggt	gga	gga	acc	aaa	ctg	act	gtc	cta		384
Tyr	Ser	Asn	His	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
		115					120					125					
ggc	cag	ccc	aag	tct	tcg	cca	tca	gtc	acc	ctg	ttt	cca	cct	tcc	tct		432
Gly	Gln	Pro	Lys	Ser	Ser	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser		
		130				135					140						
gaa	gag	ctc	gag	act	aac	aag	gcc	aca	ctg	gtg	tgt	acg	atc	act	gat		480
Glu	Glu	Leu	Glu	Thr	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Thr	Ile	Thr	Asp		
145					150					155					160		
ttc	tac	cca	ggt	gtg	gtg	aca	gtg	gac	tgg	aag	gta	gat	ggt	acc	cct		528
Phe	Tyr	Pro	Gly	Val	Val	Thr	Val	Asp	Trp	Lys	Val	Asp	Gly	Thr	Pro		
				165					170					175			
gtc	act	cag	ggt	atg	gag	aca	acc	cag	cct	tcc	aaa	cag	agc	aac	aac		576
Val	Thr	Gln	Gly	Met	Glu	Thr	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn		
			180					185						190			
aag	tac	atg	gct	agc	agc	tac	ctg	acc	ctg	aca	gca	aga	gca	tgg	gaa		624
Lys	Tyr	Met	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Thr	Leu	Thr	Ala	Arg	Ala	Trp	Glu		
		195					200					205					
agg	cat	agc	agt	tac	agc	tgc	cag	gtc	act	cat	gaa	ggt	cac	act	gtg		672
Arg	His	Ser	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	His	Thr	Val		
		210				215					220						
gag	aag	agt	ttg	tcc	cgt	gct	gac	tgt	tcc	tag							705
Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	Arg	Ala	Asp	Cys	Ser								
225						230											

<210> 18

<211> 234

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 18

ES 2 544 761 T3

Met Ala Trp Ile Ser Leu Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Gly
1 5 10 15

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

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

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

Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro
65 70 75 80

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

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

Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
115 120 125

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

Glu Glu Leu Glu Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro
165 170 175

Val Thr Gln Gly Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Met Ala Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu
195 200 205

Arg His Ser Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val
210 215 220

Glu Lys Ser Leu Ser Arg Ala Asp Cys Ser
225 230

<210> 19

<211> 420

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(420)

ES 2 544 761 T3

<400> 19

atg gac tcc agg ctc aat tta gtt ttc ctt gtc ctt att tta aaa ggt	48
Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly	
1 5 10 15	
gtc cag tgt gat gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg cag	96
Val Gln Cys Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln	
20 25 30	
cct gga ggg tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc	144
Pro Gly Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
agt aac ttt gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag gga ctg	192
Ser Asn Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg gtc gca tac att agt agt ggc agt agt acc atc tac tat gca	240
Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala	
65 70 75 80	
gac aca gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac	288
Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn	
85 90 95	
acc ctg ttc ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg	336
Thr Leu Phe Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met	
100 105 110	
tat tac tgt gca aga tat gat tac gac gat gat tac tat gct atg gaa	384
Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Glu	
115 120 125	
tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca	420
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
130 135 140	

<210> 20

<211> 140

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly

ES 2 544 761 T3

1 5 10 15

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

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

Ser Asn Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Glu
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 21

<211> 412

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (29)..(12)

<400> 21

tgaaaagaat agacctggtt tgtgaatt atg gcc tgg att tca ctt ata ctc 52
Met Ala Trp Ile Ser Leu Ile Leu
1 5

tct ctc ctg gct ctc agc tca ggg gcc att tcc cag gct gtt gtg act 100
Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Gly Ala Ile Ser Gln Ala Val Val Thr
10 15 20

cag gaa tct gca ctc acc aca tca cct ggt gaa aca gtc aca ctc act 148
Gln Glu Ser Ala Leu Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr
25 30 35 40

tgt cgc tca agt act ggg gct gtt aca act agt aac tat gcc aac tgg 196
Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
45 50 55

10

ES 2 544 761 T3

gtc caa gaa aaa cca gat cat tta ttc act ggt cta ata ggt ggt acc 244
Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr
60 65 70

aac aac cga gct cca ggt gtt cct gcc aga ttc tca ggc tcc ctg att 292
Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile
75 80 85

gga gac aag gct gcc ctc acc atc aca ggg gca cag act gag gat gag 340
Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu
90 95 100

gca ata tat ttc tgt gct cta tgg tac agc aac cat tgg gtg ttc ggt 388
Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly
105 110 115 120

gga gga acc aaa ctg act gtc cta 412
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
125

<210> 22

<211> 128

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 22

Met Ala Trp Ile Ser Leu Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Gly
1 5 10 15

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

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

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

Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro
65 70 75 80

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

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

Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
115 120 125

<210> 23

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 23

Asn Phe Gly Met His
 1 5
 <210> 24
 <211> 17
 <212> PRT
 5 <213> Mus sp.
 <400> 24
 Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 25
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 25
 Tyr Asp Tyr Asp Asp Asp Tyr Tyr Ala Met Glu Tyr
 1 5 10
 <210> 26
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 26
 Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 1 5 10
 20 <210> 27
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 27
 Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro
 25 1 5
 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 30 <400> 28
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val
 1 5
 <210> 29

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

5 <223> Secuencia humanizada

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 29

cag	tct	gcc	ctg	act	cag	tcc	cca	gca	act	ctc	tct	gtg	tct	ccc	ggc	48
Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	
1				5					10					15		

caa	tct	gtg	agc	ctg	tcc	tgt	cgg	gca	agc	cag	tct	att	tcc	aat	tat	96
Gln	Ser	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			

ctg	cac	tgg	tat	cag	caa	cac	cca	ggc	gag	agc	cca	cgg	ctc	ctg	atc	144
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Glu	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				

aaa	tac	gcc	tct	caa	tcc	att	tct	ggc	tcc	aac	aga	cgc	ttc	tct	ggc	192
Lys	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Asn	Arg	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60						

agc	ggc	tcc	ggc	acc	gat	ttc	att	ctc	agc	ttt	aat	agc	gtt	cag	gca	240
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Ile	Leu	Ser	Phe	Asn	Ser	Val	Gln	Ala	
65					70				75					80		

gag	gat	ttt	ggg	atg	tac	ttc	tgt	caa	cag	agc	aac	tct	tgg	cct	ttt	288
Glu	Asp	Phe	Gly	Met	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn	Ser	Trp	Pro	Phe	
			85					90					95			

acc	ttc	gga	agc	ggg	act	aaa	ctg	acc	gtt	ctg						321
Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu						
			100				105									

10

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 30

ES 2 544 761 T3

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

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Ser Phe Asn Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 31

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(321)

<400> 31

caa tct gca ctg act caa tct cca gca aca ctg tcc gtt tct cct gga 48
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

caa tcc gtg agc ctc agc tgt agg gca tcc cag tcc att agc aac tat 96
Gln Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

ctc cac tgg tac cag cag cac cca gga gaa agc cct cgc ctg ctg ata 144
Leu His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

aaa tac gca agc cag tct att agc ggc agc aac cgg cgc ttc agc ggg 192
Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ser Asn Arg Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tcc ggc tcc ggg aca gac ttt atc ctg tct ttt agc agc gtg caa gcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Ser Phe Ser Ser Val Gln Ala

ES 2 544 761 T3

65 70 75 80

gaa gac ttt ggc atg tac ttc tgc cag cag tct aac aat tgg cca ttc 288
Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Phe

 85 90 95

acc ttc gga tcc ggc aca aag ctg acc gtg ctg 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Construcción sintética

<400> 32

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

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

Leu His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Asn Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

10 $\langle 210 \rangle$ 33

$\langle 211 \rangle$ 342

<212> ADN

<213> Artificial

$\langle 220 \rangle$

15 <223> Secuencia humanizada

 $\langle 220 \rangle$

<221> CDS

$\langle 222 \rangle$ (1)..(342)

<400> 33

ES 2 544 761 T3

cag gtt act ctg aaa gaa tct ggc cca act ctg gtt aag cct aca cag 48
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgt tct ttc tcc ggc ttt agc ctg agc aca agc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

gga atg ggc gtc agc tgg atc aga caa cca ccc ggc aag ggc ctg gag 144
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

tgg ctg gcc cac atc tat tgg gat gat gat aag agg tat aac cct tcc 192
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

ctg aaa tcc aga ctc aca att tcc aag gac acc tcc agc aac cag gtc 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
 65 70 75 80

ttc ctg aag ata acc tct gtt gat cca gtg gac acc gca act tac tac 288
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgc gcc cgc gac tac tat gcc agc tct ttt gac tac tgg ggg cag ggc 336
 Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

aca ctc 342
 Thr Leu

<210> 34

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 34

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr 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 Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

ES 2 544 761 T3

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu

<210> 35

<211> 342

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Secuencia humanizada

<220>

<221> CDS

10 <222> (1)..(342)

<400> 35

cag gtg act ctc aaa gaa tct ggc cct aca ctg gtg aaa ccc act cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

aca ctc agc ctg acc tgc tcc ttc agc ggc ttc tct ctg agc act tcc 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

gga ctc gga gtg agc tgg att cgc caa cct cct ggg aaa ggc ctg gag 144
Gly Leu Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac ata tac tgg gat gac gac aaa cgc tat aac cct agc 192
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ctg aag tcc aga ctc aca atc tcc aaa gat aca tcc agc aat cag gtg 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

ttt ctg aag atc acc tcc gtc gat cca gtc gac acc gcc act tac tat 288
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cgc gat tac tat gcc agc tcc ttc gac tac tgg gga cag gga 336
Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca ctg 342
Thr Leu

<210> 36

<211> 114

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 36

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr 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 Leu Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu

5 <210> 37

<211> 342

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

10 <223> Secuencia humanizada

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(342)

<400> 37

cag gtc aca ctc aaa gaa tct gga cca aca ctc gtt aaa cca act caa
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

48

15

ES 2 544 761 T3

aca ctc agc ctg act tgc agc ttt tct ggc ttc agc ctc tcc act agc 96
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ggc ctc ggc gtg tcc tgg atc cgg cag ccc cct gga aaa ggc ctg gag 144
 Gly Leu Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

tgg ctg gcc cac atc tat tgg gac gat gac aag cgg tac aat cca agc 192
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

ctg aaa tct cgg ctg acc ata tct aag gat act tct tcc aat cag gtg 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
 65 70 75 80

ttc ctg aag atc aca tct gtg gct cct gtc gac act gcc act tat tat 288
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Ala Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

tgc gca agg gat tac tac gca tcc tcc ttc gat tac tgg ggc cag gga 336
 Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

act ctg 342
 Thr Leu

<210> 38

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 38

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr 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 Leu Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Ala Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

10 Thr Leu

<210> 39

<211> 1059

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(1059)

<400> 39

ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc tgc ctg gct ccc agc	48
Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Cys Leu Ala Pro Ser	
1 5 10 15	
ctg gag cag caa gag cag gag ctg aca gta gcc ctt ggg cag cct gtg	96
Leu Glu Gln Gln Glu Gln Glu Leu Thr Val Ala Leu Gly Gln Pro Val	
20 25 30	
cgg ctg tgc tgt ggg cgg gct gag cgt ggt ggc cac tgg tac aag gag	144
Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Glu Arg Gly Gly His Trp Tyr Lys Glu	
35 40 45	
ggc agt cgc ctg gca cct gct ggc cgt gta cgg ggc tgg agg ggc cgc	192
Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg Gly Arg	
50 55 60	
cta gag att gcc agc ttc cta cct gag gat gct ggc cgc tac ctc tgc	240
Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys	
65 70 75 80	
ctg gca cga ggc tcc atg atc gtc ctg cag aat ctc acc ttg att aca	288
Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn Leu Thr Leu Ile Thr	
85 90 95	
ggt gac tcc ttg acc tcc agc aac gat gat gag gac ccc aag tcc cat	336
Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu Asp Pro Lys Ser His	
100 105 110	
agg gac ctc tcg aat agg cac agt tac ccc cag caa gca ccc tac tgg	384
Arg Asp Leu Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln Gln Ala Pro Tyr Trp	
115 120 125	
aca cac ccc cag cgc atg gag aag aaa ctg cat gca gta cct gcg ggg	432
Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Gly	
130 135 140	
aac acc gtc aag ttc cgc tgt cca gct gca ggc aac ccc acg ccc acc	480
Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Thr	
145 150 155 160	

ES 2 544 761 T3

```

atc cgc tgg ctt aag gat gga cag gcc ttt cat ggg gag aac cgc att      528
Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg Ile
      165                      170                      175

gga ggc att cgg ctg cgc cat cag cac tgg agt ctc gtg atg gag agc      576
Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu Ser
      180                      185                      190

gtg gtg ccc tcg gac cgc ggc aca tac acc tgc ctg gta gag aac gct      624
Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn Ala
      195                      200                      205

gtg ggc agc atc cgt tat aac tac ctg cta gat gtg ctg gag cgg tcc      672
Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser
      210                      215                      220

ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcc ggg ctc ccg gcc aac acc aca gcc      720
Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr Ala
      225                      230                      235                      240

gtg gtg ggc agc gac gtg gag ctg ctg tgc aag gtg tac agc gat gcc      768
Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala
      245                      250                      255

cag ccc cac atc cag tgg ctg aag cac atc gtc atc aac ggc agc agc      816
Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser Ser
      260                      265                      270

ttc gga gcc gac ggt ttc ccc tat gtg caa gtc cta aag act gca gac      864
Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala Asp
      275                      280                      285

atc aat agc tca gag gtg gag gtc ctg tac ctg cgg aac gtg tca gcc      912
Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser Ala
      290                      295                      300

gag gac gca ggc gag tac acc tgc ctc gca ggc aat tcc atc ggc ctc      960
Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu
      305                      310                      315                      320

tcc tac cag tct gcc tgg ctc acg gtg ctg cca gag gag gac ccc aca      1008
Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp Pro Thr
      325                      330                      335

tgg acc gca gca gcg ccc gag gcc gct agc cat cac cat cat cat cac      1056
Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser His His His His His His
      340                      345                      350

```

tga 1059

<210> 40

<211> 352

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 40

```

Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Cys Leu Ala Pro Ser
1          5          10          15

```

ES 2 544 761 T3

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

ES 2 544 761 T3

Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser Ser
260 265 270

Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala Asp
275 280 285

Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser Ala
290 295 300

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu
305 310 315 320

Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp Pro Thr
325 330 335

Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser His His His His His His
340 345 350

<210> 41

<211> 726

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(726)

<400> 41

ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc tgc caa gca ccc tac 48
Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Cys Gln Ala Pro Tyr
1 5 10 15

tgg aca cac ccc cag cgc atg gag aag aaa ctg cat gca gta cct gcg 96
Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala
20 25 30

ggg aac acc gtc aag ttc cgc tgt cca gct gca ggc aac ccc acg ccc 144
Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro
35 40 45

acc atc cgc tgg ctt aag gat gga cag gcc ttt cat ggg gag aac cgc 192
Thr Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg
50 55 60

att gga ggc att cgg ctg cgc cat cag cac tgg agt ctc gtg atg gag 240
Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu
65 70 75 80

agc gtg gtg ccc tgc gac cgc ggc aca tac acc tgc ctg gta gag aac 288
Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn
85 90 95

10 gct gtg ggc agc atc cgt tat aac tac ctg cta gat gtg ctg gag cgg 336

ES 2 544 761 T3

Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg	
100 105 110	
tcc ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcc ggg ctc ccg gcc aac acc aca	384
Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr	
115 120 125	
gcc gtg gtg ggc agc gac gtg gag ctg ctg tgc aag gtg tac agc gat	432
Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp	
130 135 140	
gcc cag ccc cac atc cag tgg ctg aag cac atc gtc atc aac ggc agc	480
Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser	
145 150 155 160	
agc ttc gga gcc gac ggt ttc ccc tat gtg caa gtc cta aag act gca	528
Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala	
165 170 175	
gac atc aat agc tca gag gtg gag gtc ctg tac ctg cgg aac gtg tca	576
Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser	
180 185 190	
gcc gag gac gca ggc gag tac acc tgc ctc gca ggc aat tcc atc ggc	624
Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly	
195 200 205	
ctc tcc tac cag tct gcc tgg ctc acg gtg ctg cca gag gag gac ccc	672
Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp Pro	
210 215 220	
aca tgg acc gca gca gcg ccc gag gcc gct agc cat cac cat cat cat	720
Thr Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser His His His His His	
225 230 235 240	
cac tga	726
His	

<210> 42

<211> 241

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 42

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

ES 2 544 761 T3

Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu
65 70 75 80

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

Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg
100 105 110

Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr
115 120 125

Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp
130 135 140

Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser
145 150 155 160

Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala
165 170 175

Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly
195 200 205

Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp Pro
210 215 220

Thr Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser His His His His His
225 230 235 240

His

<210> 43

<211> 1059

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1059)

<400> 43

ES 2 544 761 T3

ott gag gcc tct gag gaa atg gag cag gag ccc tgc cta gcc cca atc Leu Glu Ala Ser Glu Glu Met Glu Gln Glu Pro Cys Leu Ala Pro Ile 1 5 10 15	48
ctg gag cag caa gag cag gtg ttg acg gtg gcc ctg ggg cag cct gtg Leu Glu Gln Gln Glu Gln Val Leu Thr Val Ala Leu Gly Gln Pro Val 20 25 30	96
agg ctg tgc tgt ggg cgc acc gag cgt ggt cgt cac tgg tac aaa gag Arg Leu Cys Cys Gly Arg Thr Glu Arg Gly Arg His Trp Tyr Lys Glu 35 40 45	144
ggc agc cgc cta gca tct gct ggg cga gta cgg ggt tgg aga ggc cgc Gly Ser Arg Leu Ala Ser Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg Gly Arg 50 55 60	192
ctg gag atc gcc agc ttc ctt cct gag gat gct ggc cga tac ctc tgc Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys 65 70 75 80	240
ctg gcc cgt ggc tcc atg acc gtc gta cac aat ctt acg ttg ctt atg Leu Ala Arg Gly Ser Met Thr Val Val Asn Leu Thr Leu Leu Met 85 90 95	288
gat gac tcc tta acc tcc atc agt aat gat gaa gac ccc aag aca ctc Asp Asp Ser Leu Thr Ser Ile Ser Asn Asp Glu Asp Pro Lys Thr Leu 100 105 110	336
agc agc tcc tgc agt ggt cat gtc tac cca cag caa gca ccc tac tgg Ser Ser Ser Ser Ser Gly His Val Tyr Pro Gln Gln Ala Pro Tyr Trp 115 120 125	384
aca cac ccc caa cgc atg gag aag aaa ctg cat gca gtg cct gcc ggg Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Gly 130 135 140	432
aat act gtc aaa ttc cgc tgt cca gct gca ggg aac ccc atg cct acc Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Met Pro Thr 145 150 155 160	480
atc cac tgg ctc aag gat gga cag gcc ttc cac ggg gag aat cgt att Ile His Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg Ile 165 170 175	528
gga ggc att cgg ctg cgc cac caa cac tgg agc ctg gtg atg gaa agt Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu Ser 180 185 190	576
gtg gta ccc tgc gac cgt ggc aca tac aca tgc ctt gtg gag aac tct Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn Ser 195 200 205	624
ctg ggt agc att cgc tac agc tat ctc ctg gat gtg ctg gag cgg tcc Leu Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser 210 215 220	672
ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcg ggg ctc cca gcc aac acc aca gct Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr Ala 225 230 235 240	720
gtg gtg ggc agc gac gtg gag cta ctc tgc aag gtg tac agc gac gcc	768

ES 2 544 761 T3

Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala	
245 250 255	
cag ccc cac ata cag tgg ctg aaa cac gtc gtc atc aac ggc agc agc	816
Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Val Val Ile Asn Gly Ser Ser	
260 265 270	
ttc ggc gcc gac ggt ttc ccc tac gta caa gtc ctg aag aca aca gac	864
Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Thr Asp	
275 280 285	
atc aat agc tcg gag gta gag gtc ttg tat ctg agg aac gtg tcc gct	912
Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser Ala	
290 295 300	
gag gat gca gga gag tat acc tgt ctg gcg ggc aac tcc atc ggc ctt	960
Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu	
305 310 315 320	
tcc tac cag tca gcg tgg ctc acg gtg ctg cca gag gaa gac ctc acg	1008
Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp Leu Thr	
325 330 335	
tgg aca aca gca acc cct gag gcc gct agc cat cac cat cat cat cac	1056
Trp Thr Thr Ala Thr Pro Glu Ala Ala Ser His His His His His His	
340 345 350	
tga	1059

<210> 44

<211> 352

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 44

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

ES 2 544 761 T3

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

<210> 45

<211> 1773

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

ES 2 544 761 T3

<221> CDS

<222> (1)..(1773)

<400> 45

agg ccg tcc ccg acc ttg cct gaa caa gcc cag ccc tgg gga gcc cct	48
Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro	
1 5 10 15	
gtg gaa gtg gag tcc ttc ctg gtc cac ccc ggt gac ctg ctg cag ctt	96
Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu	
20 25 30	
cgc tgt cgg ctg cgg gac gat gtg cag agc atc aac tgg ctg cgg gac	144
Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp	
35 40 45	
ggg gtg cag ctg gcg gaa agc aac cgc acc cgc atc aca ggg gag gag	192
Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu	
50 55 60	
gtg gag gtg cag gac tcc gtg ccc gca gac tcc ggc ctc tat gct tgc	240
Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys	
65 70 75 80	
gta acc agc agc ccc tcg ggc agt gac acc acc tac ttc tcc gtc aat	288
Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn	
85 90 95	
gtt tca gat gct ctc ccc tcc tcg gag gat gat gat gat gat gat gac	336
Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp	
100 105 110	
tcc tct tca gag gag aaa gaa aca gat aac acc aaa cca aac cgt atg	384
Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Arg Met	
115 120 125	
ccc gta gct cca tat tgg aca tcc cca gaa aag atg gaa aag aaa ttg	432
Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu	
130 135 140	
cat gca gtg ccg gct gcc aag aca gtg aag ttc aaa tgc cct tcc agt	480
His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser	
145 150 155 160	
ggg acc cca aac ccc aca ctg cgc tgg ttg aaa aat ggc aaa gaa ttc	528
Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe	
165 170 175	
aaa cct gac cac aga att gga ggc tac aag gtc cgt tat gcc acc tgg	576
Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp	
180 185 190	

ES 2 544 761 T3

agc atc ata atg gac tct gtg gtg ccc tct gac aag ggc aac tac acc Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr 195 200 205	624
tgc att gtg gag aat gag tac ggc agc atc aac cac aca tac cag ctg Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu 210 215 220	672
gat gtc gtg gag cgg tcc cct cac cgg ccc atc ctg caa gca ggg ttg Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu 225 230 235 240	720
ccc gcc aac aaa aca gtg gcc ctg ggt agc aac gtg gag ttc atg tgt Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys 245 250 255	768
aag gtg tac agt gac ccg cag ccg cac atc cag tgg cta aag cac atc Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile 260 265 270	816
gag gtg aat ggg agc aag att ggc cca gac aac ctg cct tat gtc cag Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln 275 280 285	864
atc ttg aag act gct gga gtt aat acc acc gac aaa gag atg gag gtg Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val 290 295 300	912
ctt cac tta aga aat gtc tcc ttt gag gac gca ggg gag tat acg tgc Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys 305 310 315 320	960
ttg gcg ggt aac tct atc gga ctc tcc cat cac tct gca tgg ttg acc Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr 325 330 335	1008
gtt ctg gaa gcc ctg gaa gag agg ccg gca gtg atg acc tcg ccc ctg Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr Ser Pro Leu 340 345 350	1056
tac ctg gag ata gcg cta gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca Tyr Leu Glu Ile Ala Leu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr 355 360 365	1104
tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe 370 375 380	1152
ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro 385 390 395 400	1200
gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val 405 410 415	1248
aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr 420 425 430	1296

ES 2 544 761 T3

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 1344
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 435 440 445

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 1392
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 450 455 460

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 1440
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 465 470 475 480

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 1488
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 485 490 495

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 1536
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 500 505 510

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 1584
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 515 520 525

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 1632
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 530 535 540

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 1680
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 545 550 555 560

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 1728
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 565 570 575

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga 1773
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580 585 590

<210> 46

<211> 590

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 46

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

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
 20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
 35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu

ES 2 544 761 T3

50	55	60
Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys		
65	70	75
Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn		
	85	90
Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp		
	100	105
Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Arg Met		
	115	120
Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu		
	130	135
His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser		
	145	150
Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe		
	165	170
Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp		
	180	185
Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr		
	195	200
Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu		
	210	215
Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu		
	225	230
Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys		
	245	250
Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile		
	260	265
Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln		
	275	280
Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val		
	290	295
		300

ES 2 544 761 T3

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

<210> 47

<211> 1773

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(1773)

<400> 47

egg ccc tcc ttc agt tta gtt gag gat acc aca tta gag cca gaa gag	48
Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu	
1 5 10 15	
cca cca acc aaa tac caa atc tct caa cca gaa gtg tac gtg gct gca	96
Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala	
20 25 30	
cca ggg gag tcg cta gag gtg cgc tgc ctg ttg aaa gat gcc gcc gtg	144
Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val	
35 40 45	
atc agt tgg act aag gat ggg gtg cac ttg ggg ccc aac aat agg aca	192
Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr	
50 55 60	
gtg ctt att ggg gag tac ttg cag ata aag ggc gcc acg cct aga gac	240
Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp	
65 70 75 80	
tcc ggc ctc tat gct tgt act gcc agt agg act gta gac agt gaa act	288
Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr	
85 90 95	
tgg tac ttc atg gtg aat gtc aca gat gcc atc tca tcc gga gat gat	336
Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp	
100 105 110	
gag gat gac acc gat ggt gcg gaa gat ttt gtc agt gag aac agt aac	384
Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn	
115 120 125	
aac aag aga gca cca tac tgg acc aac aca gaa aag atg gaa aag cgg	432
Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg	
130 135 140	
ctc cat gct gtg cct gcg gcc aac act gtc aag ttt cgc tgc cca gcc	480

ES 2 544 761 T3

Leu	His	Ala	Val	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Val	Lys	Phe	Arg	Cys	Pro	Ala		
145					150					155					160		
ggg	ggg	aac	cca	atg	cca	acc	atg	cgg	tgg	ctg	aaa	aac	ggg	aag	gag		528
Gly	Gly	Asn	Pro	Met	Pro	Thr	Met	Arg	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Lys	Glu		
				165					170					175			
ttt	aag	cag	gag	cat	cgc	att	gga	ggc	tac	aag	gta	cga	aac	cag	cac		576
Phe	Lys	Gln	Glu	His	Arg	Ile	Gly	Gly	Tyr	Lys	Val	Arg	Asn	Gln	His		
			180					185					190				
tgg	agc	ctc	att	atg	gaa	agt	gtg	gtc	cca	tct	gac	aag	gga	aat	tat		624
Trp	Ser	Leu	Ile	Met	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Ser	Asp	Lys	Gly	Asn	Tyr		
		195					200					205					
acc	tgt	gtg	gtg	gag	aat	gaa	tac	ggg	tcc	atc	aat	cac	acg	tac	cac		672
Thr	Cys	Val	Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile	Asn	His	Thr	Tyr	His		
	210					215					220						
ctg	gat	gtt	gtg	gag	cga	tgc	cct	cac	cgg	ccc	atc	ctc	caa	gcc	gga		720
Leu	Asp	Val	Val	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro	Ile	Leu	Gln	Ala	Gly		
225					230					235					240		
ctg	ccg	gca	aat	gcc	tcc	aca	gtg	gtc	gga	gga	gac	gta	gag	ttt	gtc		768
Leu	Pro	Ala	Asn	Ala	Ser	Thr	Val	Val	Gly	Gly	Asp	Val	Glu	Phe	Val		
				245					250					255			
tgc	aag	gtt	tac	agt	gat	gcc	cag	ccc	cac	atc	cag	tgg	atc	aag	cac		816
Cys	Lys	Val	Tyr	Ser	Asp	Ala	Gln	Pro	His	Ile	Gln	Trp	Ile	Lys	His		
			260					265					270				
gtg	gaa	aag	aac	ggc	agt	aaa	tac	ggg	ccc	gac	ggg	ctg	ccc	tac	ctc		864
Val	Glu	Lys	Asn	Gly	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Asp	Gly	Leu	Pro	Tyr	Leu		
		275					280					285					
aag	gtt	ctc	aag	gcc	gcc	ggt	gtt	aac	acc	acg	gac	aaa	gag	att	gag		912
Lys	Val	Leu	Lys	Ala	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu	Ile	Glu		
	290					295					300						
gtt	ctc	tat	att	cgg	aat	gta	act	ttt	gag	gac	gct	ggg	gaa	tat	acg		960
Val	Leu	Tyr	Ile	Arg	Asn	Val	Thr	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Thr		
305					310					315					320		
tgc	ttg	gcg	ggt	aat	tct	att	ggg	ata	tcc	ttt	cac	tct	gca	tgg	ttg		1008
Cys	Leu	Ala	Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Ile	Ser	Phe	His	Ser	Ala	Trp	Leu		
				325					330					335			
aca	gtt	ctg	cca	gcg	cct	gga	aga	gaa	aag	gag	att	aca	gct	tcc	cca		1056
Thr	Val	Leu	Pro	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys	Glu	Ile	Thr	Ala	Ser	Pro		
			340					345					350				
gac	tac	ctg	tca	gcg	cta	gag	ccc	aaa	tct	tgt	gac	aaa	act	cac	aca		1104
Asp	Tyr	Leu	Ser	Ala	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
		355					360					365					
tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc		1152
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
	370					375					380						
ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct		1200
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro		

ES 2 544 761 T3

385	390	395	400	
gag gtc aca tgc gtg	gtg gtg gac gtg	agc cac gaa gac	cct gag gtc	1248
Glu Val Thr Cys Val	Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp	Pro Glu Val	
	405	410	415	
aag ttc aac tgg tac	gtg gac ggc gtg	gag gtg cat aat	gcc aag aca	1296
Lys Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn	Ala Lys Thr	
	420	425	430	
aag ccg cgg gag gag	cag tac aac agc	acg tac cgt gtg	gtc agc gtc	1344
Lys Pro Arg Glu Glu	Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val	Val Ser Val	
	435	440	445	
ctc acc gtc ctg cac	cag gac tgg ctg	aat ggc aag gag	tac aag tgc	1392
Leu Thr Val Leu His	Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu	Tyr Lys Cys	
	450	455	460	
aag gtc tcc aac aaa	gcc ctc cca gcc	ccc atc gag aaa	acc atc tcc	1440
Lys Val Ser Asn Lys	Ala Leu Pro Ala	Pro Ile Glu Lys	Thr Ile Ser	
	465	470	475	480
aaa gcc aaa ggg cag	ccc cga gaa cca	cag gtg tac acc	ctg ccc cca	1488
Lys Ala Lys Gly Gln	Pro Arg Glu Pro	Gln Val Tyr Thr	Leu Pro Pro	
	485	490	495	
tcc cgg gat gag ctg	acc aag aac cag	gtc agc ctg acc	tgc ctg gtc	1536
Ser Arg Asp Glu Leu	Thr Lys Asn Gln	Val Ser Leu Thr	Cys Leu Val	
	500	505	510	
aaa ggc ttc tat ccc	agc gac atc gcc	gtg gag tgg gag	agc aat ggg	1584
Lys Gly Phe Tyr Pro	Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu	Ser Asn Gly	
	515	520	525	
cag ccg gag aac aac	tac aag acc acg	cct ccc gtg ctg	gac tcc gac	1632
Gln Pro Glu Asn Asn	Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro Val Leu	Asp Ser Asp	
	530	535	540	
ggc tcc ttc ttc ctc	tac agc aag ctc	acc gtg gac aag	agc agg tgg	1680
Gly Ser Phe Phe Leu	Tyr Ser Lys Leu	Thr Val Asp Lys	Ser Arg Trp	
	545	550	555	560
cag cag ggg aac gtc	ttc tca tgc tcc	gtg atg cat gag	gct ctg cac	1728
Gln Gln Gly Asn Val	Phe Ser Cys Ser	Val Met His Glu	Ala Leu His	
	565	570	575	
aac cac tac acg cag	aag agc ctc tcc	ctg tct ccg ggt	aaa tga	1773
Asn His Tyr Thr Gln	Lys Ser Leu Ser	Leu Ser Pro Gly	Lys	
	580	585	590	

<210> 48

<211> 590

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 48

Arg Pro Ser Phe Ser	Leu Val Glu Asp	Thr Thr Leu Glu	Pro Glu Glu
1	5	10	15

ES 2 544 761 T3

Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
 20 25 30

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

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
 50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
 65 70 75 80

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

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp
 100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn
 115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg
 130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu
 165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His
 180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr
 195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His
 210 215 220

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly
 225 230 235 240

Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val
 245 250 255

ES 2 544 761 T3

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His
260 265 270

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu
275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu
290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr
305 310 315 320

Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu
325 330 335

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

Asp Tyr Leu Ser Ala Leu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
355 360 365

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
370 375 380

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
385 390 395 400

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
405 410 415

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
420 425 430

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
435 440 445

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
450 455 460

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
465 470 475 480

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
485 490 495

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

ES 2 544 761 T3

500

505

510

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
515 520 525

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
530 535 540

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
545 550 555 560

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
565 570 575

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
580 585 590

<210> 49

<211> 2403

<212> ADN

5 <213> Rattus sp.

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2403)

<400> 49

atg tgg ctg ctg ttg gct ttg ttg agc atc ttt cag gag aca cca gcc 48
Met Trp Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Ile Phe Gln Glu Thr Pro Ala
1 5 10 15

ttc tcc ctt gag gcc tct gag gaa atg gaa cag gag ccc tgc cca gcc 96
Phe Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Met Glu Gln Glu Pro Cys Pro Ala
20 25 30

cca atc tcg gag cag caa gag cag gtg ttg act gtg gcc ctt ggg cag 144
Pro Ile Ser Glu Gln Gln Glu Gln Val Leu Thr Val Ala Leu Gly Gln
35 40 45

cct gtg cgg cta tgc tgt ggc cgc act gag cgt ggt cgt cat tgg tac 192
Pro Val Arg Leu Cys Cys Gly Arg Thr Glu Arg Gly Arg His Trp Tyr
50 55 60

aag gag ggc agc cgt tta gca tct gct ggg aga gta cgg ggc tgg aga 240
Lys Glu Gly Ser Arg Leu Ala Ser Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg
65 70 75 80

ggc cgc ctg gag atc gcc agc ttc ctt cct gag gat gct ggc cgg tac 288
Gly Arg Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala Gly Arg Tyr
85 90 95

ctc tgc ctg gcc cgt ggc tcc atg act gtc gta cac aat ctt act ttg 336
Leu Cys Leu Ala Arg Gly Ser Met Thr Val Val His Asn Leu Thr Leu
100 105 110

10

ES 2 544 761 T3

att atg gat gac tcc tta ccc tcc atc aat aac gag gac ccc aag acc	384
Ile Met Asp Asp Ser Leu Pro Ser Ile Asn Asn Glu Asp Pro Lys Thr	
115 120 125	
ctc agc agc tcc tcg agt ggg cac tcc tac ctg cag caa gca cct tac	432
Leu Ser Ser Ser Ser Ser Gly His Ser Tyr Leu Gln Gln Ala Pro Tyr	
130 135 140	
tgg aca cac ccc caa cgc atg gag aag aaa ctg cac gcg gta cct gcc	480
Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala	
145 150 155 160	
ggg aac act gtc aaa ttc cgc tgt cca gct gca ggg aac ccc atg ccc	528
Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Met Pro	
165 170 175	
acc atc cac tgg ctc aag aac gga cag gcc ttc cac gga gag aat cgt	576
Thr Ile His Trp Leu Lys Asn Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg	
180 185 190	
atc gga ggc att cgg ctg cgt cac caa cac tgg agc ctc gtg atg gag	624
Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu	
195 200 205	
agc gtg gtg ccc tca gac cgt ggc acg tac acg tgt ctt gtg gag aac	672
Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn	
210 215 220	
tct ctg ggt agc att cgc tac agc tat ctg ctg gat gtg ctg gag cgg	720
Ser Leu Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Tyr Leu Asp Val Leu Glu Arg	
225 230 235 240	
tcc ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcg gga ctc cca gcc aac acc acg	768
Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr	
245 250 255	
gct gtg gtt ggc agc aac gtg gag ctg ctg tgc aag gtg tac agt gac	816
Ala Val Val Gly Ser Asn Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp	
260 265 270	
gcc cag ccg cac atc cag tgg ctg aag cac atc gtt atc aac ggc agc	864
Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser	
275 280 285	
agt ttc ggc gct gat ggt ttc ccc tac gta caa gtc ctg aag aca aca	912
Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Thr	
290 295 300	
gac atc aat agc tca gag gtg gag gtg ctg tat ctg agg aac gtg tcg	960
Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser	
305 310 315 320	
gct gag gat gca ggg gag tac acc tgc ctg gcg ggc aac tcc atc ggc	1008
Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly	
325 330 335	
ctc tcc tac cag tca gcg tgg ctc aca gtg cta ccc gca gag gaa gaa	1056
Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Ala Glu Glu Glu	
340 345 350	

ES 2 544 761 T3

gac ctc gcg tgg aca aca gca aca tcg gag gcc aga tat aca gat att Asp Leu Ala Trp Thr Thr Ala Thr Ser Glu Ala Arg Tyr Thr Asp Ile 355 360 365	1104
atc cta tat gta tct ggc tca ctg gct ttg gtt ttg ctc ctg ctg ctg Ile Leu Tyr Val Ser Gly Ser Leu Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu 370 375 380	1152
gcc ggg gtg tat cac cga caa gca atc cac gcc cac cac tct cga cag Ala Gly Val Tyr His Arg Gln Ala Ile His Gly His His Ser Arg Gln 385 390 395 400	1200
cct gtc act gta cag aag ctg tcc cgg ttc cct ttg gcc cgg cag ttc Pro Val Thr Val Gln Lys Leu Ser Arg Phe Pro Leu Ala Arg Gln Phe 405 410 415	1248
tcc ttg gag tcg agg tcc tct ggc aag tca agt ttg tcc ctg gtg cga Ser Leu Glu Ser Arg Ser Ser Gly Lys Ser Ser Leu Ser Leu Val Arg 420 425 430	1296
ggg gtc cgg ctc tcc tcc agt ggc ccg ccc ttg ctc acg gcc ctt gtg Gly Val Arg Leu Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Leu Leu Thr Gly Leu Val 435 440 445	1344
agt cta gac cta cct ctc gat cca ctt tgg gag ttc ccc cgg gac agg Ser Leu Asp Leu Pro Leu Asp Pro Leu Trp Glu Phe Pro Arg Asp Arg 450 455 460	1392
ctg gtg ctc gga aag ccc ctg ggt gag ggc tgc ttt ggg caa gtg gtt Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val 465 470 475 480	1440
cgt gca gaa gcc ctt ggc atg gat tcc tcc cgg cca gac caa acc agc Arg Ala Glu Ala Leu Gly Met Asp Ser Ser Arg Pro Asp Gln Thr Ser 485 490 495	1488
acc gtg gct gtg aag atg ctg aaa gac aat gcc tcc gac aag gat ttg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asn Ala Ser Asp Lys Asp Leu 500 505 510	1536
gca gac ctg atc tct gag atg gag atg atg aag cta atc gga aga cac Ala Asp Leu Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Leu Ile Gly Arg His 515 520 525	1584
aag aac atc att aac ctg ctg ggt gtc tgc act cag gaa ggg ccc ctg Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Val Cys Thr Gln Glu Gly Pro Leu 530 535 540	1632
tat gtg att gtg gaa tat gcg gcc aag gga aac ctt cgg gaa ttc ctc Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu 545 550 555 560	1680
cgt gcc cgg cgt ccc cca ggc cct gat ctc agc cct gat ggg cct cgg Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Pro Asp Leu Ser Pro Asp Gly Pro Arg 565 570 575	1728
agc agc gaa gga ccg ctc tcc ttc ccg gcc ctg gtc tcc tgt gcc tac Ser Ser Glu Gly Pro Leu Ser Phe Pro Ala Leu Val Ser Cys Ala Tyr 580 585 590	1776
cag gtg gcc cga ggc atg cag tat ctg gag tct cgg aag tgc atc cac	1824

ES 2 544 761 T3

Gln Val Ala Arg Gly Met Gln Tyr Leu Glu Ser Arg Lys Cys Ile His	
595 600 605	
cgg gac ctg gct gcc cga aac gtg ctg gtg acc gag gat gac gtg atg	1872
Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asp Val Met	
610 615 620	
aag atc gct gac ttt ggt ctg gcc cgt ggt gtc cac cac atc gac tac	1920
Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val His His Ile Asp Tyr	
625 630 635 640	
tat aag aaa acc agc aat ggc cgc ctg cca gtc aag tgg atg gct cct	1968
Tyr Lys Lys Thr Ser Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro	
645 650 655	
gag gcg ttg ttt gac cgt gta tac aca cac cag agt gac gtg tgg tcc	2016
Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser	
660 665 670	
ttc ggg atc ctg ctg tgg gaa atc ttc acc ctc ggg ggc tcc cca tac	2064
Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr	
675 680 685	
ccc ggc atc cca gtg gag gag ctg ttc tca ctg ctg cga gag ggg cac	2112
Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Ser Leu Leu Arg Glu Gly His	
690 695 700	
agg atg gag cgg ccc cca aac tgc ccc tca gag ctg tat ggg cta atg	2160
Arg Met Glu Arg Pro Pro Asn Cys Pro Ser Glu Leu Tyr Gly Leu Met	
705 710 715 720	
agg gag tgt tgg cac gca gct cct tct cag agg ccg act ttt aag cag	2208
Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln	
725 730 735	
ctg gtg gaa gct ctg gac aag gtc ctg ctg gct gtc tct gaa gag tac	2256
Leu Val Glu Ala Leu Asp Lys Val Leu Leu Ala Val Ser Glu Glu Tyr	
740 745 750	
ctt gac ctc cgc ctg acc ttt gga ccc tat tcc ccc aac aat ggg gat	2304
Leu Asp Leu Arg Leu Thr Phe Gly Pro Tyr Ser Pro Asn Asn Gly Asp	
755 760 765	
gcc agc agc acg tgc tcc tcc agc gac tgc gtt ttc agc cac gac cct	2352
Ala Ser Ser Thr Cys Ser Ser Ser Asp Ser Val Phe Ser His Asp Pro	
770 775 780	
ttg ccc ctc gag cca agc ccc ttc cca ttt cct gag gcg cag acc aca	2400
Leu Pro Leu Glu Pro Ser Pro Phe Pro Phe Pro Glu Ala Gln Thr Thr	
785 790 795 800	
tga	2403
<210> 50	
<211> 800	
<212> PRT	
5 <213> Rattus sp.	
<400> 50	

ES 2 544 761 T3

Met Trp Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Ile Phe Gln Glu Thr Pro Ala
1 5 10 15

Phe Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Met Glu Gln Glu Pro Cys Pro Ala
20 25 30

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

Pro Val Arg Leu Cys Cys Gly Arg Thr Glu Arg Gly Arg His Trp Tyr
50 55 60

Lys Glu Gly Ser Arg Leu Ala Ser Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg
65 70 75 80

Gly Arg Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala Gly Arg Tyr
85 90 95

Leu Cys Leu Ala Arg Gly Ser Met Thr Val Val His Asn Leu Thr Leu
100 105 110

Ile Met Asp Asp Ser Leu Pro Ser Ile Asn Asn Glu Asp Pro Lys Thr
115 120 125

Leu Ser Ser Ser Ser Ser Gly His Ser Tyr Leu Gln Gln Ala Pro Tyr
130 135 140

Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala
145 150 155 160

Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Met Pro
165 170 175

Thr Ile His Trp Leu Lys Asn Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg
180 185 190

Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu
195 200 205

Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn
210 215 220

Ser Leu Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg
225 230 235 240

Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr

ES 2 544 761 T3

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

ES 2 544 761 T3

Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asn Ala Ser Asp Lys Asp Leu
 500 505 510
 Ala Asp Leu Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Leu Ile Gly Arg His
 515 520 525
 Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Val Cys Thr Gln Glu Gly Pro Leu
 530 535 540
 Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu
 545 550 555 560
 Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Pro Asp Leu Ser Pro Asp Gly Pro Arg
 565 570 575
 Ser Ser Glu Gly Pro Leu Ser Phe Pro Ala Leu Val Ser Cys Ala Tyr
 580 585 590
 Gln Val Ala Arg Gly Met Gln Tyr Leu Glu Ser Arg Lys Cys Ile His
 595 600 605
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asp Val Met
 610 615 620
 Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val His His Ile Asp Tyr
 625 630 635 640
 Tyr Lys Lys Thr Ser Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 645 650 655
 Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 660 665 670
 Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
 675 680 685
 Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Ser Leu Leu Arg Glu Gly His
 690 695 700
 Arg Met Glu Arg Pro Pro Asn Cys Pro Ser Glu Leu Tyr Gly Leu Met
 705 710 715 720
 Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
 725 730 735

ES 2 544 761 T3

Leu Val Glu Ala Leu Asp Lys Val Leu Leu Ala Val Ser Glu Glu Tyr
740 745 750

Leu Asp Leu Arg Leu Thr Phe Gly Pro Tyr Ser Pro Asn Asn Gly Asp
755 760 765

Ala Ser Ser Thr Cys Ser Ser Ser Asp Ser Val Phe Ser His Asp Pro
770 775 780

Leu Pro Leu Glu Pro Ser Pro Phe Pro Phe Pro Glu Ala Gln Thr Thr
785 790 795 800

<210> 51

<211> 31

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<400> 51

cggccgccag gtacctggaa ttcgcttg g 31

<210> 52

<211> 31

10 <212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 52

ctagaaggca ctctagaggc tgatctcgag c 31

<210> 53

15 <211> 14

<212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 53

cgagctctgt acaa 14

20 <210> 54

<211> 22

<212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 54

25 ctagttgtac agagctcggt ac 22

<210> 55

<211> 32

<212> ADN

<213> Mus sp.

30 <400> 55

gcgccgtcct ggagctcctg ctgctgaggt gg 32
 <210> 56
 <211> 24
 <212> ADN
 5 <213> Mus sp.
 <400> 56
 ggcaactaga aggcacagtc gagg 24
 <210> 57
 <211> 27
 10 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <400> 57
 gtccctggga tcctcgagga agtggag 27
 <210> 58
 15 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <400> 58
 gcgcctgccc gagctccagc ccggccagca g 31
 20 <210> 59
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 59
 Leu Ala Leu Ala Val Leu Leu Leu Ala Gly Leu Glu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 25 Arg Trp Gln
 <210> 60
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 30 <400> 60
 Leu Ala Leu Ala Val Leu Leu Leu Leu Arg Trp Gln
 1 5 10
 <210> 61
 <211> 52
 <212> ADN

<213> Mus sp.
 <400> 61
 ggcttggt gtgtctctgc tgctgagtg gcagttctt gcacactaca gg 52
 <210> 62
 5 <211> 52
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <400> 62
 cctgtagtgt gcaggaaact gccacctcag cagcaggagc acagccaagg cc 52
 10 <210> 63
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <400> 63
 15 cgactggagc acgaggacac tga 23
 <210> 64
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 20 <400> 64
 tatgcaaggc ttacaaccac a 21
 <210> 65
 <211> 24
 <212> ADN
 25 <213> Mus sp.
 <400> 65
 ctcttcttg tgaagctct tgac 24
 <210> 66
 <211> 27
 30 <212> ADN
 <213> Mus sp.
 <400> 66
 acactcagca cgggacaaac tcttctc 27
 <210> 67
 35 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

<400> 67

acactctgca ggagacagac tcttttc 27

<210> 68

<211> 1062

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1062)

10 <400> 68

ES 2 544 761 T3

ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc tgc ctg gct ccc agc Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Cys Leu Ala Pro Ser 1 5 10 15	48
ctg gag cag caa gag cag gag ctg aca gta gcc ctt ggg cag cct gtg Leu Glu Gln Gln Glu Gln Glu Leu Thr Val Ala Leu Gly Gln Pro Val 20 25 30	96
cgg ctg tgc tgt ggg cgg gct gag cgt ggt ggc cac tgg tac aag gag Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Arg Gly Gly His Trp Tyr Lys Glu 35 40 45	144
ggc agt cgc ctg gca cct gct ggc cgt gta cgg ggc tgg agg ggc cgc Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg Gly Arg 50 55 60	192
cta gag att gcc agc ttc cta cct gag gat gct ggc cgc tac ctc tgc Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys 65 70 75 80	240
ctg gca cga ggc tcc atg atc gtc ctg cag aat ctc acc ttg att aca Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn Leu Thr Leu Ile Thr 85 90 95	288
ggt gac tcc ttg acc tcc agc aac gat gat gag gac ccc aag tcc cat Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu Asp Pro Lys Ser His 100 105 110	336
agg gac ctc tcg aat agg cac agt tac ccc cag caa gca ccc tac tgg Arg Asp Leu Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln Gln Ala Pro Tyr Trp 115 120 125	384
aca cac ccc cag cgc atg gag aag aaa ctg cat gca gta cct gcg ggg Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Gly 130 135 140	432
aac acc gtc aag ttc cgc tgt cca gct gca ggc aac ccc acg ccc acc Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Thr 145 150 155 160	480
atc cgc tgg ctt aag gat gga cag gcc ttt cat ggg gag aac cgc att Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg Ile 165 170 175	528
gga ggc att cgg ctg cgc cat cag cac tgg agt ctc gtg atg gag agc Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu Ser 180 185 190	576
gtg gtg ccc tcg gac cgc ggc aca tac acc tgc ctg gta gag aac gct Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn Ala 195 200 205	624
gtg ggc agc atc cgt tat aac tac ctg cta gat gtg ctg gag cgg tcc Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser 210 215 220	672

ES 2 544 761 T3

```

ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcc ggg ctc ccg gcc aac acc aca gcc      720
Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr Ala
225                      230                      235                      240

gtg gtg ggc agc gac gtg gag ctg ctg tgc aag gtg tac agc gat gcc      768
Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala
                      245                      250                      255

cag ccc cac atc cag tgg ctg aag cac atc gtc atc aac ggc agc agc      816
Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser Ser
                      260                      265                      270

ttc gga gcc gac ggt ttc ccc tat gtg caa gtc cta aag act gca gac      864
Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala Asp
                      275                      280                      285

atc aat agc tca gag gtg gag gtc ctg tac ctg cgg aac gtg tca gcc      912
Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser Ala
290                      295                      300

gag gac gca ggc gag tac acc tgc ctc gca ggc aat tcc atc ggc ctc      960
Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu
305                      310                      315                      320

tcc tac cag tct gcc tgg ctc acg gtg cca gag gag gac ccc aca tgg      1008
Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu Asp Pro Thr Trp
                      325                      330                      335

acc gca gca gcg ccc gag gcc gct agc tgg agc cac ccg cag ttc gaa      1056
Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu
                      340                      345                      350

aaa tga
Lys

```

<210> 69

<211> 353

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 69

```

Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Cys Leu Ala Pro Ser
1                      5                      10                      15

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

Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Glu Arg Gly Gly His Trp Tyr Lys Glu
35                      40                      45

Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg Gly Trp Arg Gly Arg
50                      55                      60

```

ES 2 544 761 T3

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

Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn Leu Thr Leu Ile Thr
85 90 95

Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu Asp Pro Lys Ser His
100 105 110

Arg Asp Leu Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln Gln Ala Pro Tyr Trp
115 120 125

Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Gly
130 135 140

Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Thr
145 150 155 160

Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His Gly Glu Asn Arg Ile
165 170 175

Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser Leu Val Met Glu Ser
180 185 190

Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys Leu Val Glu Asn Ala
195 200 205

Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser
210 215 220

Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr Thr Ala
225 230 235 240

Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala
245 250 255

Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly Ser Ser
260 265 270

Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr Ala Asp
275 280 285

Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val Ser Ala
290 295 300

Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu

ES 2 544 761 T3

305 310 315 320

Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu Asp Pro Thr Trp
 325 330 335

Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu
 340 345 350

Lys

<210> 70

<211> 98

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 70

Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His
 1 5 10 15

Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly
 20 25 30

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

Gly Glu Asn Arg Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser
 50 55 60

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

Leu Val Glu Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp
 85 90 95

Val Leu

<210> 71

<211> 648

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(648)

15 <400> 71

ES 2 544 761 T3

cag agc gaa ttg act cag cca ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag Gln Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln 1 5 10 15	48
agg gtc acc atc tct tgt tct gga ggc tac tcc aac atg gga agc aat Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Tyr Ser Asn Met Gly Ser Asn 20 25 30	96
tat gca cac tgg tac cag cag ctc cca gga acg gcc ccc aaa ctc ctc Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu 35 40 45	144
atc tat aac aat aat cag cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct Ile Tyr Asn Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser 50 55 60	192
ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cgg Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg 65 70 75 80	240
tcc gag gat gag gct gat tat tac tgt gca gca tgg gat gac agc ctg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu 85 90 95	288
agt ggt ccg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta ggt cag Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln 100 105 110	336
ccc aag gct gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag gag Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu 115 120 125	384
ctt caa gcc aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctg atc agt gac ttc tac Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr 130 135 140	432
ccg gga gct gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat ggc agc ccc gtc aag Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys 145 150 155 160	480
gcg gga gtg gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag tac Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr 165 170 175	528
gcg gcc agc agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc cac Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His 180 185 190	576
aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag aag Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys 195 200 205	624
aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser 210 215	648

<210> 72

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 72

ES 2 544 761 T3

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Tyr Ser Asn Met Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Ala His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asn Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 73

Ser Asn Met Gly Ser Asn Tyr Ala His
1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Tyr Asn Asn Asn Gln
1 5

5 <210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly
10 1 5

<210> 76

<211> 411

<212> ADN

<213> Homo sapiens

15 <220>

<221> CDS

<222> (1) .. (411)

<400> 76

gaa gtt caa ttg tta gag tct ggt ggc ggt ctt gtt cag cct ggt ggt 48
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tct tta cgt ctt tct tgc gct gct tcc gga ttc act ttc tct cct tac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

tgg atg ggt tgg gtt cgc caa gct cct ggt aaa ggt ttg gag tgg gtt 144
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

tct gtt atc tgg cct tct ggt ggc act act gat tat gct gac tcc gtt 192
Ser Val Ile Trp Pro Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggt cgc ttc act atc tct aga gac aac tct aag aat act ctc tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ES 2 544 761 T3

ttg cag atg aac agc tta agg gct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gcg aga gtc cat cca gct ggc cac aac gac cac tgg ggc cag gga acc 336
 Ala Arg Val His Pro Ala Gly His Asn Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

ctg gtc acc gtc tca agc gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccg 384
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

cta gca ccc tcc tcc aag agc acc tct 411
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135

<210> 77

<211> 137

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 77

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val His Pro Ala Gly His Asn Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135

<210> 78

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Phe Thr Phe Ser Pro Tyr Trp Met Gly
1 5
<210> 79
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
<400> 79
Val Ile Trp Pro Ser Gly Gly Thr Thr Asp
1 5 10
<210> 80
<211> 10
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 80
Arg Val His Pro Ala Gly His Asn Asp His
1 5 10
<210> 81
15 <211> 645
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
20 <222> (1)..(645)
<400> 81
caa gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct ttg tct cca 48
Gln Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Leu Ser Pro
1 5 10 15
ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt att aac aga 96
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Arg
20 25 30
aac tta ggc tgg tac cag cag aag cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
Asn Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
atc tat ggt gcg tcc acc agg gcc act ggt atc cca gcc agg ttc act 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Thr
50 55 60
ggc agt ggg tct ggg aca gag ttc tct ctc acc atc agc agc ctg cag 240

ES 2 544 761 T3

Gly 65	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 70	Glu	Phe	Ser	Leu	Thr 75	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln 80	
tct	gaa	gat	tat	gca	att	tat	tat	tgt	cag	cag	tat	gat	aac	tgg	ccg	288
Ser	Glu	Asp	Tyr	Ala 85	Ile	Tyr	Tyr	Cys 90	Gln	Gln	Tyr	Asp	Asn	Trp	Pro 95	
atc	atc	ttc	ggc	caa	ggg	aca	cga	ctg	gag	att	aaa	gga	act	gtg	gct	336
Ile	Ile	Phe	Gly 100	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu 105	Glu	Ile	Lys	Gly	Thr 110	Val	Ala	
gca	cca	tct	gtc	ttc	atc	ttc	ccg	cca	tct	gat	gag	cag	ttg	aaa	tct	384
Ala	Pro	Ser	Val 115	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	
gga	act	gcc	tct	ggt	gtg	tgc	ctg	ctg	aat	aac	ttc	tat	ccc	aga	gag	432
Gly	Thr	Ala	Ser 130	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	
gcc	aaa	gta	cag	tgg	aag	gtg	gat	aac	gcc	ctc	caa	tcg	ggt	aac	tcc	480
Ala	Lys	Val	Gln 145	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser 160	
cag	gag	agt	gtc	aca	gag	cag	gac	agc	aag	gac	agc	acc	tac	agc	ctc	528
Gln	Glu	Ser	Val 165	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu 175	
agc	agc	acc	ctg	acg	ctg	agc	aaa	gca	gac	tac	gag	aaa	cac	aaa	gtc	576
Ser	Ser	Thr	Leu 180	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val 190	
tac	gcc	tgc	gaa	gtc	acc	cat	cag	ggc	ctg	agc	tcg	ccc	gtc	aca	aag	624
Tyr	Ala	Cys	Glu 195	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys 205	
agc	ttc	aac	agg	gga	gag	tgt										645
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
210						215										

<210> 82

<211> 215

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 82

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

ES 2 544 761 T3

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

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

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

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> 83

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 83

Ser Ile Asn Arg Asn Leu Gly
1 5

<210> 84

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Tyr Gly Ala Ser Thr
1 5

15 <210> 85

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 85
 Gln Tyr Asp Asn Trp Pro
 1 5
 <210> 86
 5 <211> 411
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)..(411)
 <400> 86
 gaa gtt caa ttg tta gag tct ggt ggc ggt ctt gtt cag cct ggt ggt 48
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 tct tta cgt ctt tct tgc gct gct tcc gga ttc act ttc tct cgt tac 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 ttt atg aag tgg gtt cgc caa gct cct ggt aaa ggt ttg gag tgg gtt 144
 Phe Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 tct tgg atc tct cct tct ggt ggc ctt act gag tat gct gac tcc gtt 192
 Ser Trp Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 aaa ggt cgc ttc act atc tct aga gac aac tct aag aat act ctc tac 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 ttg cag atg aac agc tta agg gct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gcc aga gcc tca tac ggt gcc tgg ctg gac tac tgg ggc cag ggc acc 336
 Ala Arg Ala Ser Tyr Gly Ala Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 ctg gtc acc gtc tca agc gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccg 384
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 cta gca ccc tcc tcc aag agc acc tct 411
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135
 <210> 87
 <211> 137
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 87

ES 2 544 761 T3

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

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

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

Ser Trp Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 88

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Phe Met Lys
1 5

<210> 89

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Trp Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Glu
1 5 10

<210> 90

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

ES 2 544 761 T3

Arg Ala Ser Tyr Gly Ala Trp Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 91

<211> 651

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(651)

<400> 91

cag agc gtc ttg act cag cca ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggc cag 48
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

ggg gtc acc atc tct tgt tct gga agc agc tcc aac atc gga agt aat 96
Gly Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

agt gtt aac tgg tac cag cag ctc cca gga gcg gcc ccc aaa ctc ctc 144
Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

atc tat agt aac aat ctg cgg ccc tca ggg gtc cct gcc cga ttc tct 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Leu Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

ggc tcc aag tct ggc acc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggc ctc cgg 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

tct gag gat gag gct gat tat tac tgt gca gcc tgg gat gac ggc ctg 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Gly Leu
85 90 95

gat gcc tat gtg gtg ttc ggc gga ggg acc aaa ctg acc gtc ctg ggt 336
Asp Ala Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag ccc aag gcc aac ccc act gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag 384
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

10 gag ctc caa gcc aac aag gcc aca cta gtg tgt ctg atc agt gac ttc 432
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

ES 2 544 761 T3

130	135	140	
tac ccg gga gct gtg	aca gtg gcc tgg aag gca	gat ggc agc ccc gtc	480
Tyr Pro Gly Ala Val	Thr Val Ala Trp Lys	Ala Asp Gly Ser Pro Val	
145	150	155 160	
aag gcg gga gtg gag	acc acc aaa ccc tcc	aaa cag agc aac aac aag	528
Lys Ala Gly Val Glu	Thr Thr Lys Pro Ser	Lys Gln Ser Asn Asn Lys	
	165	170 175	
tac gcg gcc agc agc	tac ctg agc ctg acg	ccc gag cag tgg aag tcc	576
Tyr Ala Ala Ser Ser	Tyr Leu Ser Leu Thr	Pro Glu Gln Trp Lys Ser	
	180	185 190	
cac aga agc tac agc	tgc cag gtc acg cat	gaa ggg agc acc gtg gag	624
His Arg Ser Tyr Ser	Cys Gln Val Thr His	Glu Gly Ser Thr Val Glu	
	195	200 205	
aag aca gtg gcc cct	gca gaa tgc tct		651
Lys Thr Val Ala Pro	Ala Glu Cys Ser		
	210	215	

<210> 92

<211> 217

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 92

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

ES 2 544 761 T3

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
210 215

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val Asn
1 5

<210> 94

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Tyr Ser Asn Asn Leu
1 5

<210> 95

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Ala Trp Asp Asp Gly Leu Asp Ala Tyr
1 5

20 <210> 96

<211> 414

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

ES 2 544 761 T3

<221> CDS

<222> (1)..(414)

<400> 96

gaa gtt caa ttg tta gag tct ggt ggc ggt ctt gtt cag cct ggt ggt	48
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
tct tta cgt ctt tct tgc gct gct tcc gga ttc act ttc tct act tac	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
20 25 30	
tgg atg gct tgg gtt cgc caa gct cct ggt aaa ggt ttg gag tgg gtt	144
Trp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
tct gtt atc ggt cct tct ggt ggc atg act gtt tat gct gac tcc gtt	192
Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Met Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
aaa ggt cgc ttc act atc tct aga gac aac tct aag aat act ctc tac	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
ttg cag atg aac agc tta agg gct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca cgg att aat agt ggg agc tcc cac ttt gac tac tgg ggc cag gga	336
Ala Arg Ile Asn Ser Gly Ser Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
100 105 110	
acc ctg gtc acc gtc tca agc gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc	384
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe	
115 120 125	
ccg cta gca ccc tcc tcc aag agc acc tct	414
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
130 135	

5 <210> 97

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Trp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

10

ES 2 544 761 T3

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

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 98

Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Trp Met Ala
 1 5

<210> 99

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Met Thr Val
 1 5 10

<210> 100

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Arg Ile Asn Ser Gly Ser Ser His Phe Asp Tyr
 1 5 10

20 <210> 101

<211> 651

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(651)

<400> 101

cag tac gaa ttg act cag cca ccc tca gcg tct ggg acc ccc ggg cag	48
Gln Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln	
1 5 10 15	
agg gtc acc atc tct tgt tct gga agc agc tcc aac atc gga agc aat	96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn	
20 25 30	
att gta cac tgg tac cag cag ctc cca gga acg gcc ccc aaa ctc ctc	144
Ile Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu	
35 40 45	
ata tat ggt aat aat cag cgg ccc tca ggg gtc cct gac cga ttc tct	192
Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser	
50 55 60	
gtc tcc aag tct ggc tcc tca gcc tcc ctg gcc atc agt ggg ctc cag	240
Val Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln	
65 70 75 80	
tct gag gat gag gct gat tat tac tgt gca tca tgg gat gac agc ctg	288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu	
85 90 95	
aaa gcc ttt tat gtc ttc gga act ggg acc aag gtc acc gtc cta ggt	336
Lys Ala Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly	
100 105 110	
cag ccc aag gcc aac ccc act gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag	384
Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu	
115 120 125	
gag ctc caa gcc aac aag gcc aca cta gtg tgt ctg atc agt gac ttc	432
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe	
130 135 140	
tac ccg gga gct gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat ggc agc ccc gtc	480
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val	
145 150 155 160	
aag gcg gga gtg gag acc acc aaa ccc tcc aaa cag agc aac aac aag	528
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys	
165 170 175	
tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg ccc gag cag tgg aag tcc	576
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser	
180 185 190	
cac aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag	624
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu	
195 200 205	
aag aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca	651
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
210 215	

<210> 102

<211> 217

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

ES 2 544 761 T3

<400> 102

Gln Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Val Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Ala Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

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

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 103

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ile Val His
1 5

10 <210> 104

```

<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 104
Tyr Gly Asn Asn Gln
5 1 5
<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 105
Ser Trp Asp Asp Ser Leu Lys Ala Phe
1 5
<210> 106
<211> 420
<212> ADN
15 <213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(420)
<400> 106
gaa gtt caa ttg tta gag tct ggt ggc ggt ctt gtt cag cct ggt ggt 48
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
tct tta cgt ctt tct tgc gct gct tcc gga ttc act ttc tct cat tac 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30
20 tgg atg ggt tgg gtt cgc caa gct cct ggt aaa ggt ttg gag tgg gtt 144

```

ES 2 544 761 T3

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

tct gtt atc tct cct tct ggt ggc ctt act att tat gct gac tcc gtt 192
Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggt cgc ttc act atc tct aga gac aac tct aag aat act ctc tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ttg cag atg aac agc tta agg gct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca cgg agc agt ggc tgg gct ctg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa 336
Ala Arg Ser Ser Gly Trp Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc 384
Gly Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

ttc ccg cta gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg 420
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

<210> 107

<211> 140

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 107

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

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

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

Ser Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly Trp Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

```

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5  <400> 108
    Phe Thr Phe Ser His Tyr Trp Met Gly
    1          5
<210> 109
<211> 10
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 109
    Val Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ile
    1          5          10
<210> 110
<211> 12
15 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 110
    Arg Ser Ser Gly Trp Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
    1          5          10
<210> 111
20 <211> 1215
    <212> ADN
    <213> Homo sapiens
    <220>
    <221> CDS
25 <222> (1)..(1215)
    <400> 111
    atg cgg ctg ctg ctg gcc ctg ttg ggg gtc ctg ctg agt gtg cct ggg      48
    Met Arg Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Pro Gly
    1          5          10          15
    cct cca gtc ttg tcc ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc      96
    Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro
    20          25          30

```

ES 2 544 761 T3

tgc ctg gct ccc agc ctg gag cag caa gag cag gag ctg aca gta gcc Cys Leu Ala Pro Ser Leu Glu Gln Gln Glu Gln Glu Leu Thr Val Ala 35 40 45	144
ctt ggg cag cct gtg cgg ctg tgc tgt ggg cgg gct gag cgt ggt ggc Leu Gly Gln Pro Val Arg Leu Cys Cys Gly Arg Ala Glu Arg Gly Gly 50 55 60	192
cac tgg tac aag gag ggc agt cgc ctg gca cct gct ggc cgt gta cgg His Trp Tyr Lys Glu Gly Ser Arg Leu Ala Pro Ala Gly Arg Val Arg 65 70 75 80	240
ggc tgg agg ggc cgc cta gag att gcc agc ttc cta cct gag gat gct Gly Trp Arg Gly Arg Leu Glu Ile Ala Ser Phe Leu Pro Glu Asp Ala 85 90 95	288
ggc cgc tac ctc tgc ctg gca cga ggc tcc atg atc gtc ctg cag aat Gly Arg Tyr Leu Cys Leu Ala Arg Gly Ser Met Ile Val Leu Gln Asn 100 105 110	336
ctc acc ttg att aca ggt gac tcc ttg acc tcc agc aac gat gat gag Leu Thr Leu Ile Thr Gly Asp Ser Leu Thr Ser Ser Asn Asp Asp Glu 115 120 125	384
gac ccc aag tcc cat agg gac ctc tcg aat agg cac agt tac ccc cag Asp Pro Lys Ser His Arg Asp Leu Ser Asn Arg His Ser Tyr Pro Gln 130 135 140	432
caa gca ccc tac tgg aca cac ccc cag cgc atg gag aag aaa ctg cat Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His 145 150 155 160	480
gca gta cct gcg ggg aac acc gtc aag ttc cgc tgt cca gct gca ggc Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly 165 170 175	528
aac ccc acg aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc Asn Pro Thr Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 180 185 190	576
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr 195 200 205	624
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val 210 215 220	672
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 225 230 235 240	720
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser 245 250 255	768
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu 260 265 270	816

ES 2 544 761 T3

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 864
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 275 280 285
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 912
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 290 295 300
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 960
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 305 310 315 320
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 1008
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 325 330 335
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 1056
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 340 345 350
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 1104
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 355 360 365
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 1152
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 370 375 380
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 1200
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 385 390 395 400
 ctg tct ccg ggt tga 1215
 Leu Ser Pro Gly

<210> 112

<211> 404

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 112

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

ES 2 544 761 T3

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

ES 2 544 761 T3

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
325 330 335

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
340 345 350

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
355 360 365

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
370 375 380

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
385 390 395 400

Leu Ser Pro Gly

<210> 113

<211> 1068

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1068)

<400> 113

atg cgg ctg ctg ctg gcc ctg ttg ggg gtc ctg ctg agt gtg cct ggg 48
Met Arg Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Pro Gly
1 5 10 15

cct cca gtc ttg tcc ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc 96
Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro
20 25 30

caa gca ccc tac tgg aca cac ccc cag cgc atg gag aag aaa ctg cat 144
Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His
35 40 45

gca gta cct gcg ggg aac acc gtc aag ttc cgc tgt cca gct gca ggc 192
Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly
50 55 60

aac ccc acg ccc acc atc cgc tgg ctt aag gat gga cag gcc ttt cat 240
Asn Pro Thr Pro Thr Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His
65 70 75 80

ggg gag aac cgc att gga ggc att cgg ctg cgc cat cag cac tgg agt 288
Gly Glu Asn Arg Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser
85 90 95

10

ES 2 544 761 T3

ctc gtg atg gag agc gtg gtg ccc tgc gac cgc ggc aca tac acc tgc	336
Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys	
100 105 110	
ctg gta gag aac gct gtg ggc agc atc cgt tat aac tac ctg cta gat	384
Leu Val Glu Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp	
115 120 125	
gtg ctg aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg	432
Val Leu Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	
130 135 140	
ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc	480
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	
145 150 155 160	
atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc	528
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
165 170 175	
cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag	576
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
180 185 190	
gtg cat aat gcc aag aca aag ccg ccg gag gag cag tac aac agc acg	624
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	
195 200 205	
tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat	672
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	
210 215 220	
ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc	720
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	
225 230 235 240	
atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag	768
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	
245 250 255	
gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc	816
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	
260 265 270	
agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg	864
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	
275 280 285	
gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct	912
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	
290 295 300	
ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc	960
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	
305 310 315 320	
gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg	1008
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	
325 330 335	
atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg	1056
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	
340 345 350	
tct ccg ggt tga	1068
Ser Pro Gly	
355	

<210> 114

<211> 355

ES 2 544 761 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

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

Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Ala Pro Tyr Trp Thr His Pro Gln Arg Met Glu Lys Lys Leu His
35 40 45

Ala Val Pro Ala Gly Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Ala Gly
50 55 60

Asn Pro Thr Pro Thr Ile Arg Trp Leu Lys Asp Gly Gln Ala Phe His
65 70 75 80

Gly Glu Asn Arg Ile Gly Gly Ile Arg Leu Arg His Gln His Trp Ser
85 90 95

Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly Thr Tyr Thr Cys
100 105 110

Leu Val Glu Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp
115 120 125

Val Leu Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
130 135 140

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

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
165 170 175

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
180 185 190

ES 2 544 761 T3

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
260 265 270

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350

Ser Pro Gly
355

<210> 115

<211> 1188

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1188)

<400> 115

atg cgg ctg ctg ctg gcc ctg ttg ggg gtc ctg ctg agt gtg cct ggg
Met Arg Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Ser Val Pro Gly
1 5 10 15

48

10

ES 2 544 761 T3

cct cca gtc ttg tcc ctg gag gcc tct gag gaa gtg gag ctt gag ccc Pro Pro Val Leu Ser Leu Glu Ala Ser Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro 20 25 30	96
aac gct gtg ggc agc atc cgt tat aac tac ctg cta gat gtg ctg gag Asn Ala Val Gly Ser Ile Arg Tyr Asn Tyr Leu Leu Asp Val Leu Glu 35 40 45	144
cgg tcc ccg cac cgg ccc atc ctg cag gcc ggg ctc ccg gcc aac acc Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Thr 50 55 60	192
aca gcc gtg gtg ggc agc gac gtg gag ctg ctg tgc aag gtg tac agc Thr Ala Val Val Gly Ser Asp Val Glu Leu Leu Cys Lys Val Tyr Ser 65 70 75 80	240
gat gcc cag ccc cac atc cag tgg ctg aag cac atc gtc atc aac ggc Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Val Ile Asn Gly 85 90 95	288
agc agc ttc gga gcc gac ggt ttc ccc tat gtg caa gtc cta aag act Ser Ser Phe Gly Ala Asp Gly Phe Pro Tyr Val Gln Val Leu Lys Thr 100 105 110	336
gca gac atc aat agc tca gag gtg gag gtc ctg tac ctg ccg aac gtg Ala Asp Ile Asn Ser Ser Glu Val Glu Val Leu Tyr Leu Arg Asn Val 115 120 125	384
tca gcc gag gac gca ggc gag tac acc tgc ctc gca ggc aat tcc atc Ser Ala Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile 130 135 140	432
ggc ctc tcc tac cag tct gcc tgg ctc acg gtg ctg cca gag gag gac Gly Leu Ser Tyr Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Glu Glu Asp 145 150 155 160	480
ccc aca tgg acc gca gca gcg ccc gag gcc aaa act cac aca tgc cca Pro Thr Trp Thr Ala Ala Ala Pro Glu Ala Lys Thr His Thr Cys Pro 165 170 175	528
ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe 180 185 190	576
ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc ccg acc cct gag gtc Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val 195 200 205	624
aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe 210 215 220	672
aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 225 230 235 240	720
cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr 245 250 255	768
gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc	816

ES 2 544 761 T3

Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val		
			260					265					270				
tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc		864
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala		
		275					280					285					
aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg		912
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg		
	290					295					300						
gat	gag	ctg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc		960
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly		
305					310					315					320		
ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg		1008
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro		
			325					330						335			
gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc		1056
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser		
			340				345						350				
ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag		1104
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln		
		355				360						365					
ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac		1152
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His		
	370					375					380						
tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggg	tga						1188
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
385					390					395							

<210> 116

<211> 395

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 116

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

ES 2 544 761 T3

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

ES 2 544 761 T3

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
325 330 335

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
340 345 350

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
355 360 365

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
370 375 380

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
385 390 395

<210> 117

<211> 330

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 117

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

ES 2 544 761 T3

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Anticuerpo Antagonista específico del receptor Fibroblast Growt Factor-Receptor 4 (FGF-R4) para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
2. Anticuerpo según la reivindicación 1, para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral simultáneamente a la inhibición de la angiogénesis.
- 10 3. Anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento de hepatocarcinomas o cualquier otro tipo de cáncer hepático.
4. Anticuerpo según una de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento del cáncer de páncreas.
- 15 5. Anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, que se une al dominio D2-D3 del receptor FGF-R4.
6. Anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, que se une al dominio D2 del receptor FGF-R4.
- 20 7. Anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene un K_D con respecto al receptor FGF-R4 determinado por la técnica "Surface Plasmon "resonance" (Biacore) inferior a $10E-8$ M.
8. Anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, que es activo al mismo tiempo contra FGF-R4 humano y FGF-R4 murino.
- 25 9. Anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 que comprende las CDR de las secuencias SEC ID NO: 9, 10, 11, 12, 13 y 14; o 73, 74, 75, 78, 79 y 80; u 83, 84, 85, 88, 89 y 90; o 93, 94, 95, 98, 99 y 100; o 103, 104, 105, 108, 109 y 110, en el que una de las CDR puede diferir de uno a dos aminoácidos con relación a una al menos de las secuencias citadas anteriormente, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- 30 10. Anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 cuya parte variable de su cadena pesada comprende una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80% de identidad con las secuencias SEC ID No: 5, 76, 86, 96 o 106 y cuya parte variable de su cadena ligera comprende una secuencia nucleotídica que presenta al menos el 80% de identidad con las secuencias SEC ID No: 7, 71, 81, 91 o 101, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- 35 11. Anticuerpo antagonista específico del receptor FGF-R4 cuya secuencia comprende las secuencias polipeptídicas SEC ID NO: 2 y 4; o 6 y 8; o 72 y 77; u 82 y 87; o 92 y 97; o 102 y 107 o secuencias que corresponden a estas secuencias que tienen al menos el 80% de identidad con ellas, siempre que el anticuerpo conserve su especificidad de unión, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- 40 12. Anticuerpo específico del receptor FGF-R4 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que es un anticuerpo humanizado.
- 45 13. Anticuerpo para su uso según la reivindicación 12, caracterizado por que comprende una cadena variable ligera que presenta al menos el 80% de identidad con una de las secuencias polipeptídicas SEC ID NO 30 o 32 y una cadena variable pesada que presenta al menos el 80% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO 34, 36 o 38.
- 50 14. Anticuerpo para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que es un anticuerpo conjugado a un agente citotóxico.
- 55 15. Anticuerpo según una de las reivindicaciones 9 a 14, para su uso para inhibir la proliferación celular tumoral en el tratamiento de los hepatocarcinomas o de cualquier otro tipo de cáncer hepático y en el tratamiento de los cánceres pancreáticos.
- 60 16. Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y excipientes, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
17. Medicamento que comprende un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.
- 65 18. Polinucleótido que codifica para un polipéptido que antagonista específico del receptor FGF-R4, cuyas secuencias presentan al menos el 80% de identidad con una de las secuencias siguientes: SEC ID NO: 2 y 4; o SEC ID NO 6 y 8; o SEC ID NO 9, 10, 11, 12, 13 y 14; o SEC ID NO 30 o 32 y 34 o 36 o 38; o SEC ID NO 72 y 77; o SEC

ID NO 73, 74, 75, 78, 79 y 80; o SEC ID NO 82 y 87; o SEC ID NO 83, 84, 85, 88, 89 y 90; o SEC ID NO 92 y 97; o SEC ID NO 93, 94, 95, 98, 99 y 100; o SEC ID NO 102 y 107; o SEC ID NO 103, 104, 105, 108, 109 y 110, siempre que el polipéptido que lo codifica conserve su especificidad de unión, para su uso en el tratamiento de las enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.

- 5 19. Polinucleótido, caracterizado por que presenta una secuencia que presenta el menos el 80% de identidad con una de las secuencias SEC ID NO 1 y 3; o SEC ID NO 5 y 7; SEC ID NO 29 o 31, y 33, 35 o 37; o SEC ID NO 71 y 76; o SEC ID NO 81 y 86; o SEC ID NO 91 y 96; o SEC ID NO 101 y 106, siempre que el polipéptido que lo codifica conserve su especificidad de unión antagonista al receptor FGF-R4, para su uso en el tratamiento de las
- 10 enfermedades asociadas a una angiogénesis patológica.

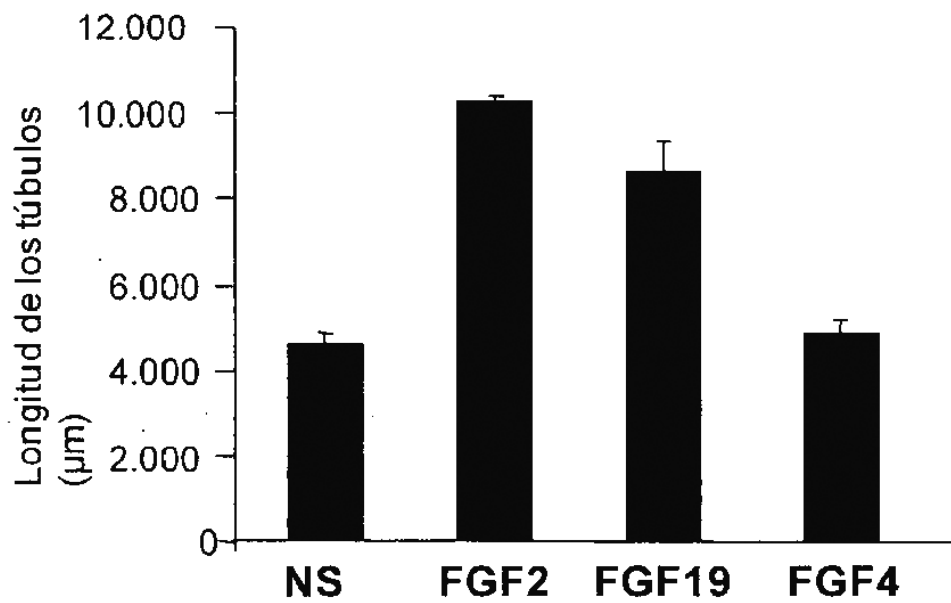


Figura 1A

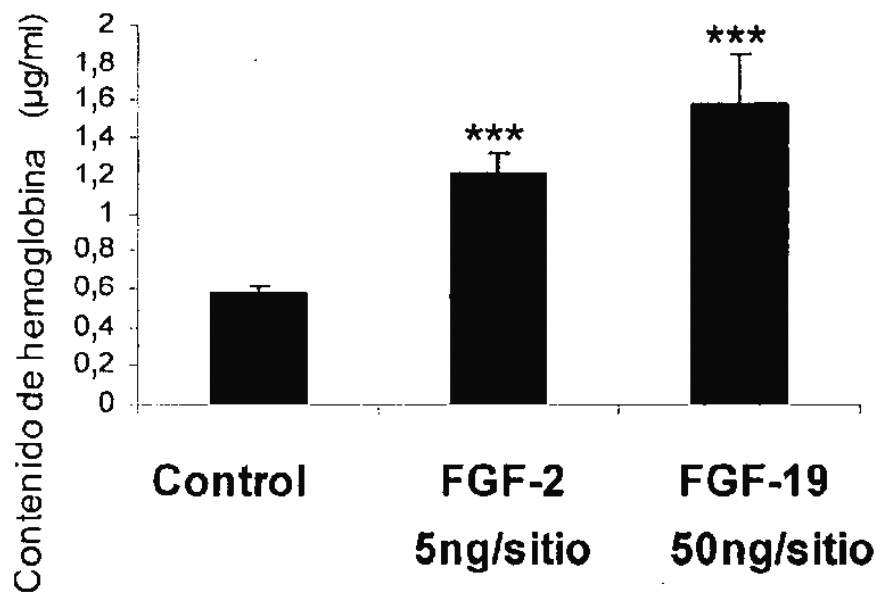


Figura 1B

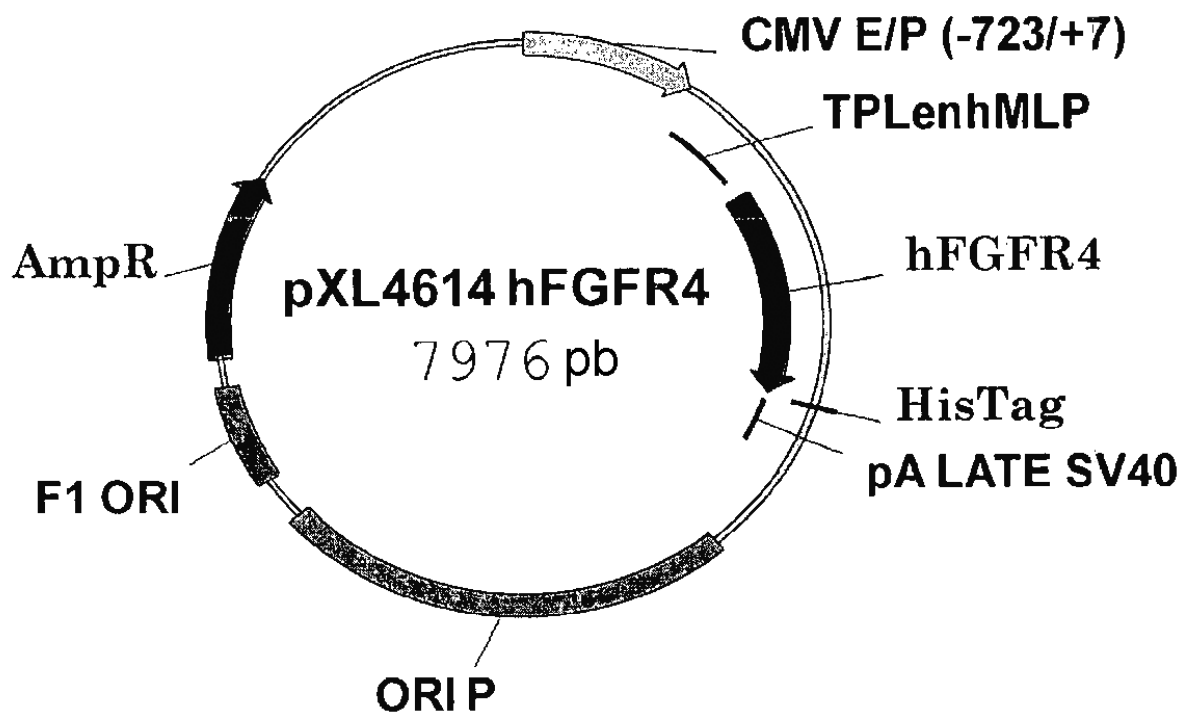


Figura 2A

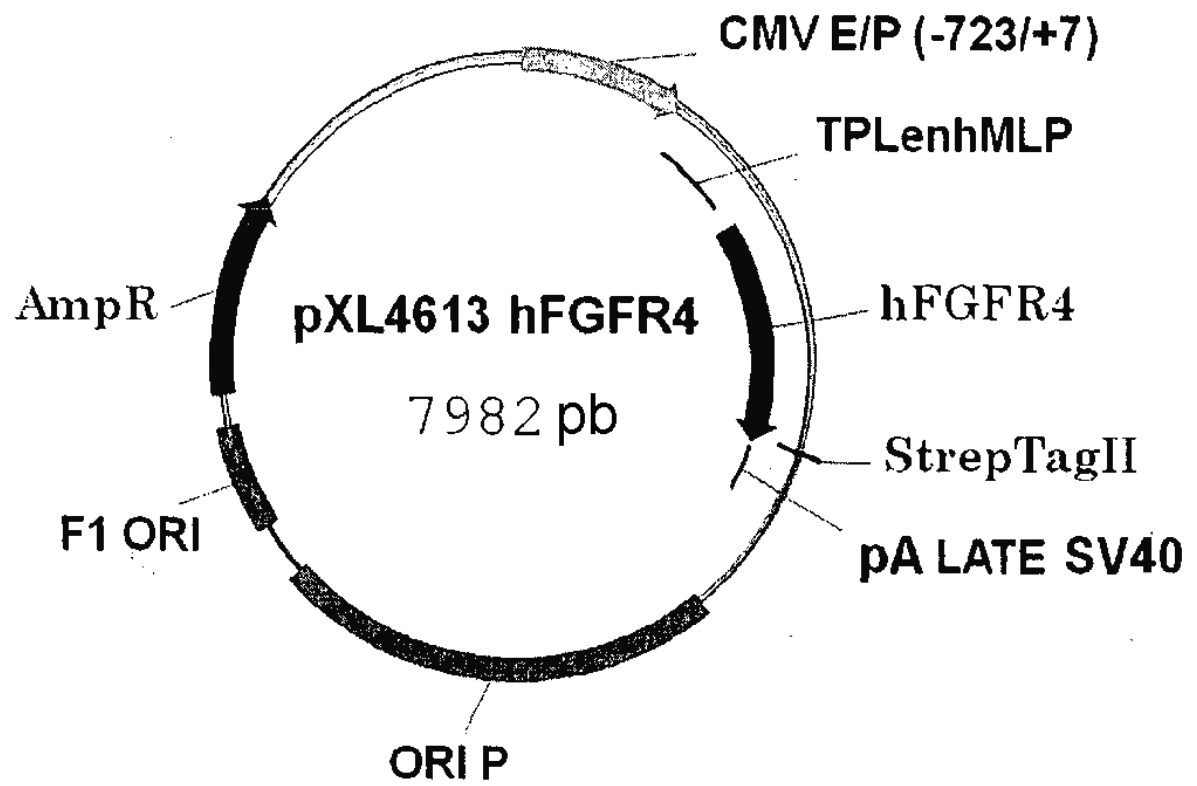


Figura 2B

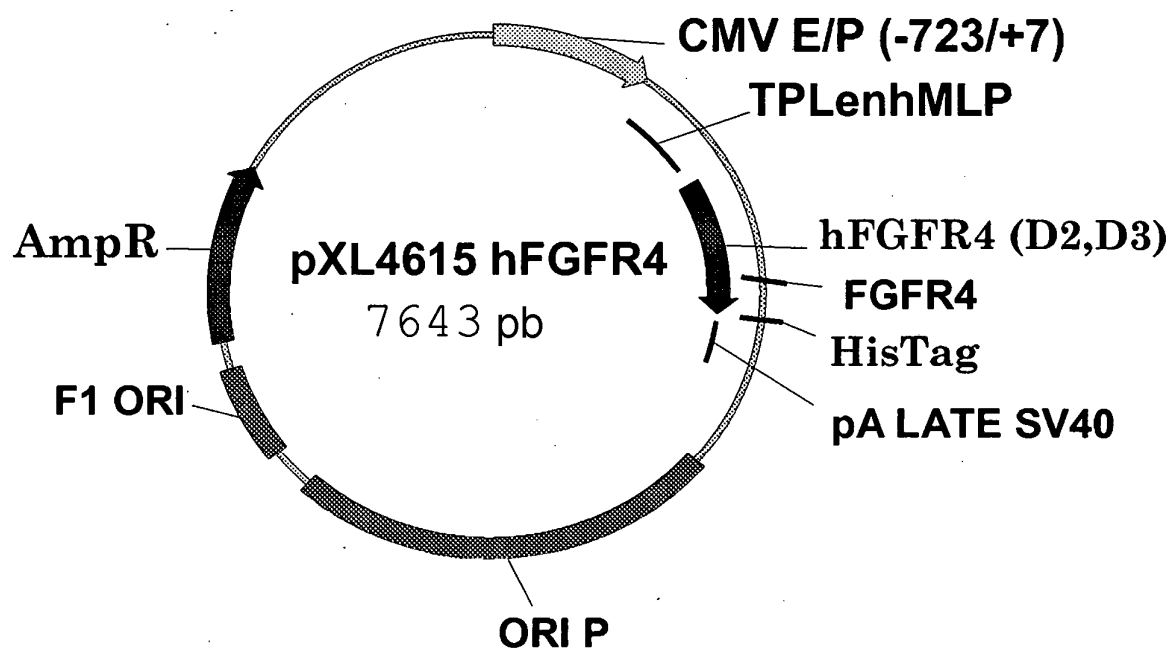


Figura 3

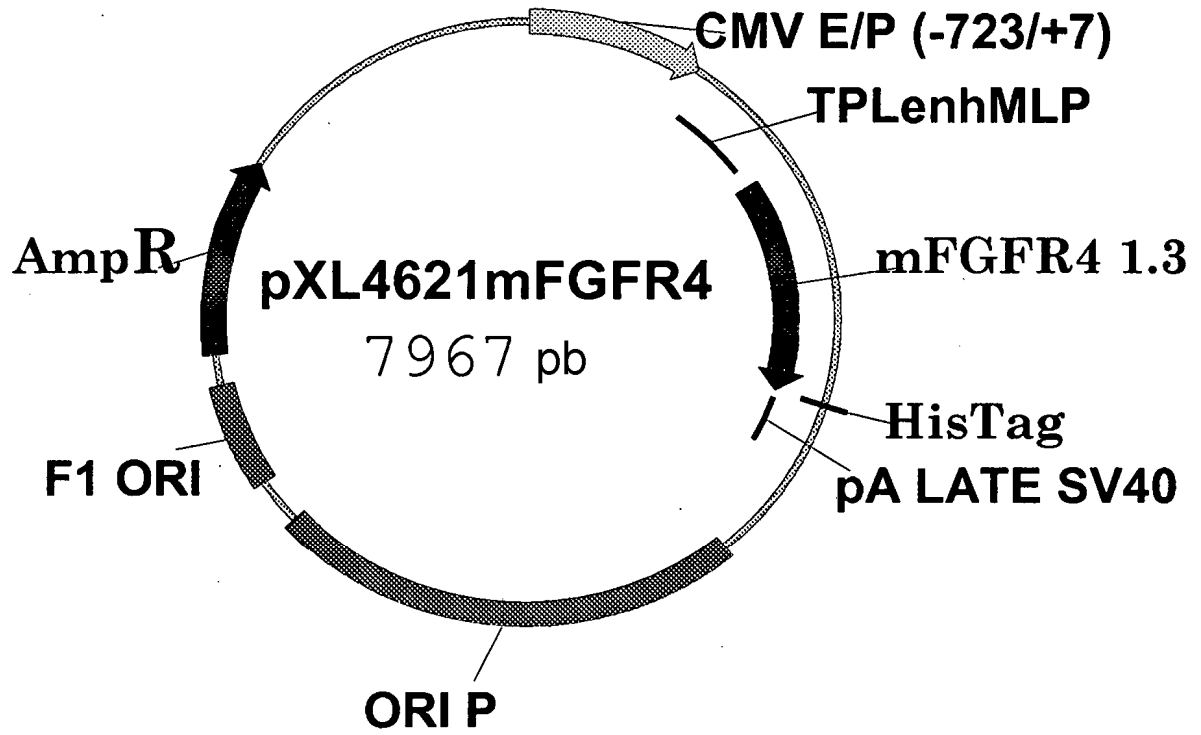


Figura 4

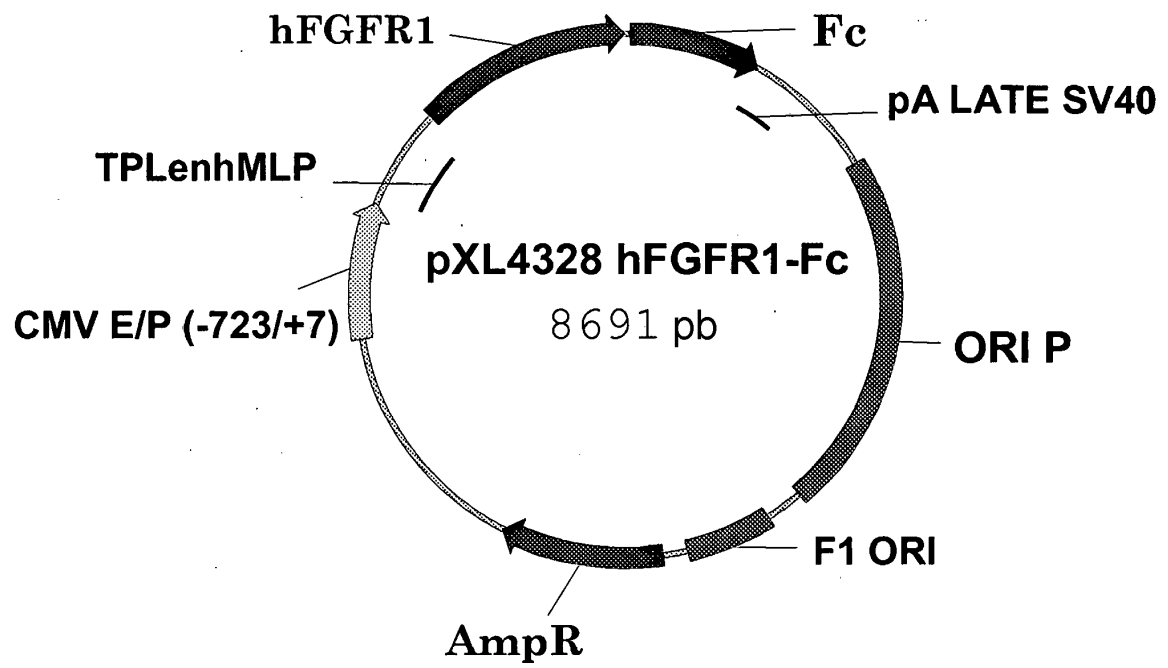


Figura 5

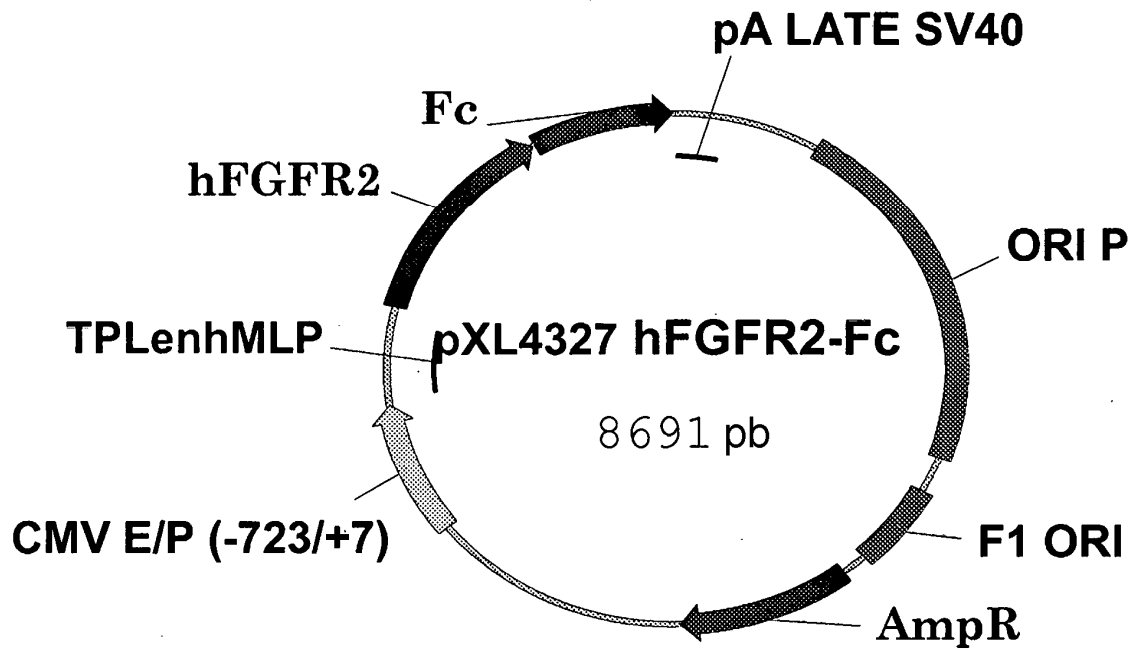


Figura 6

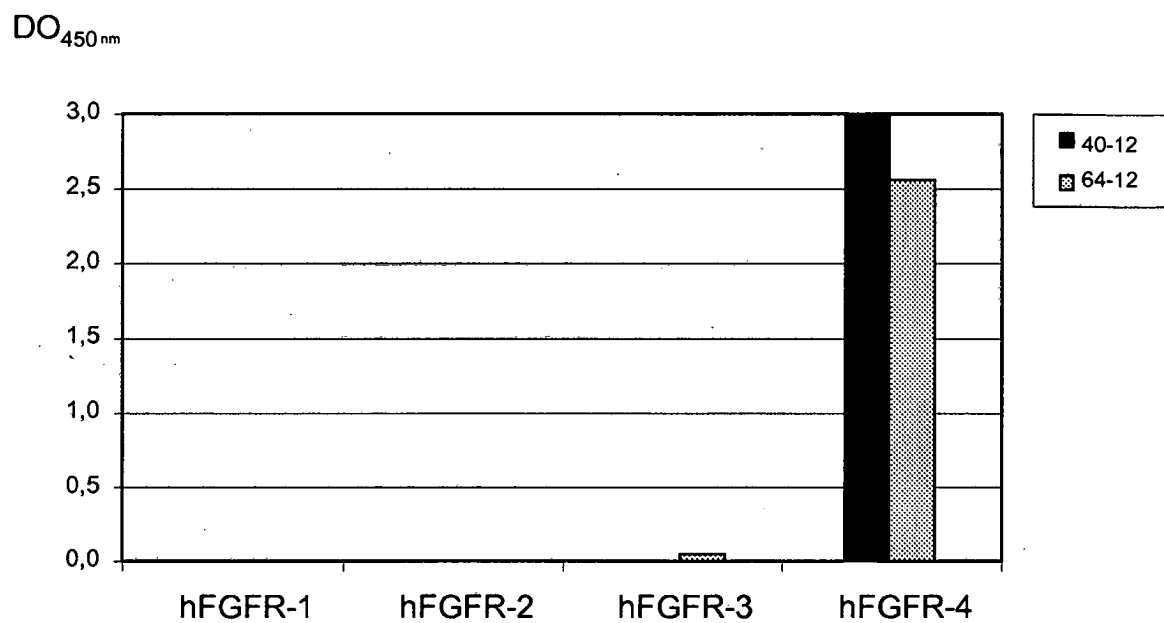


Figura 7

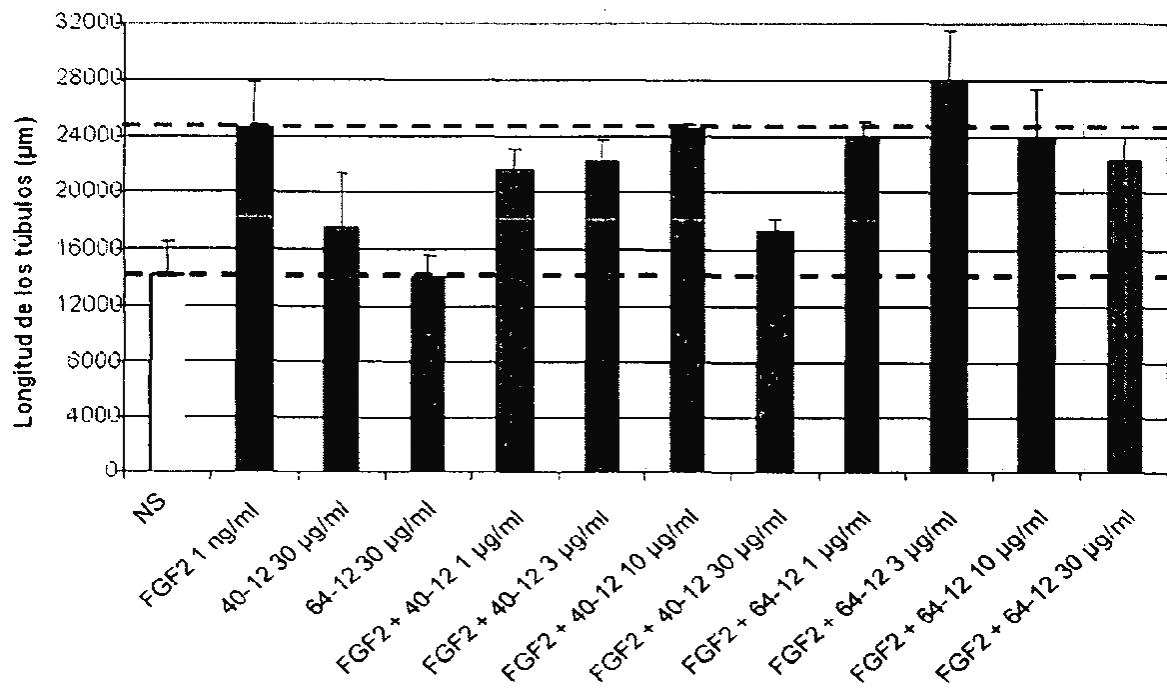


Figura 8A

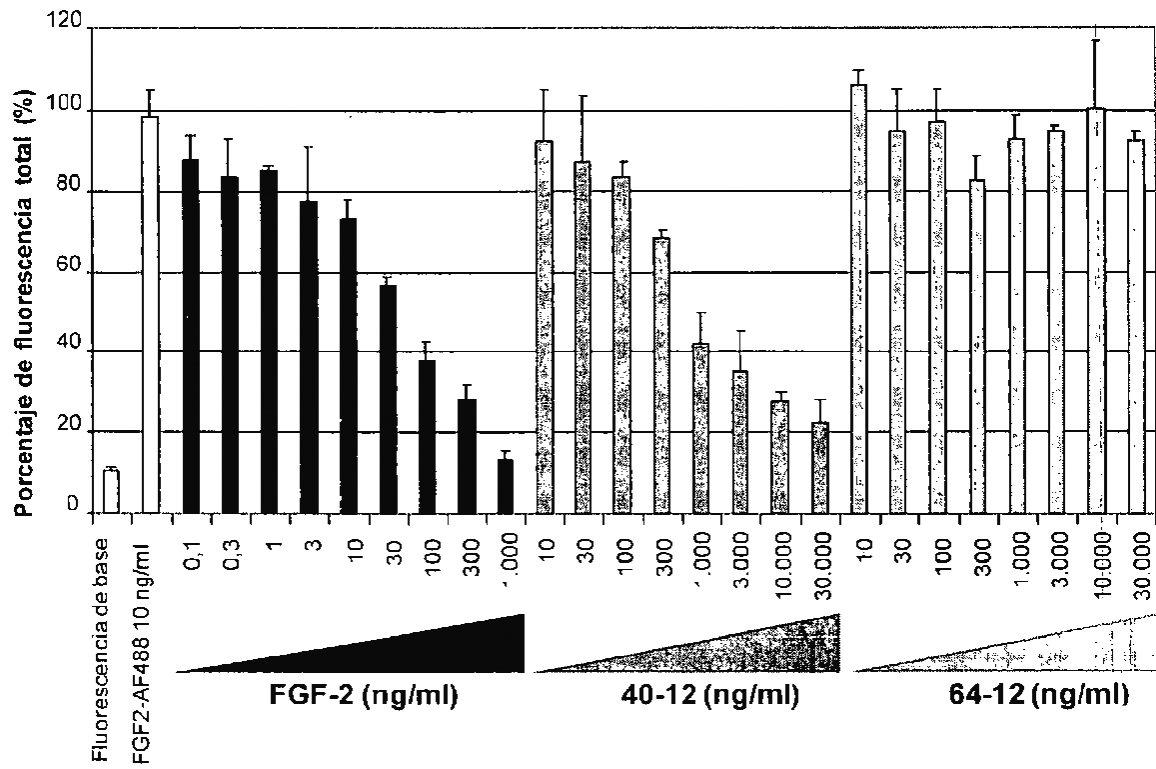


Figura 8B

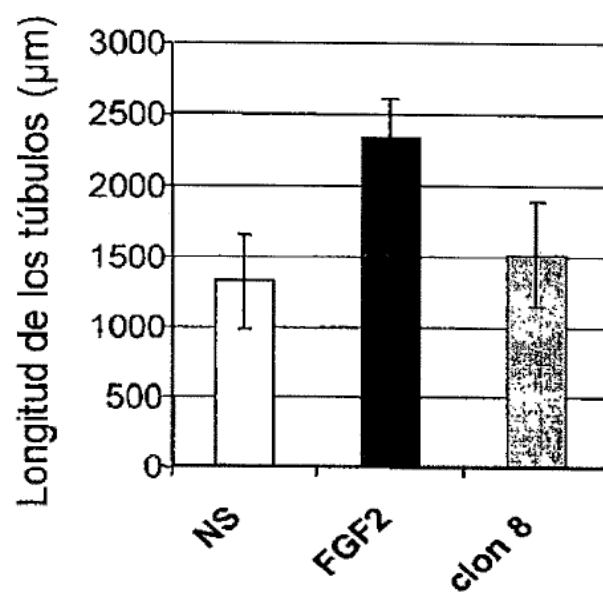


Figura 8C

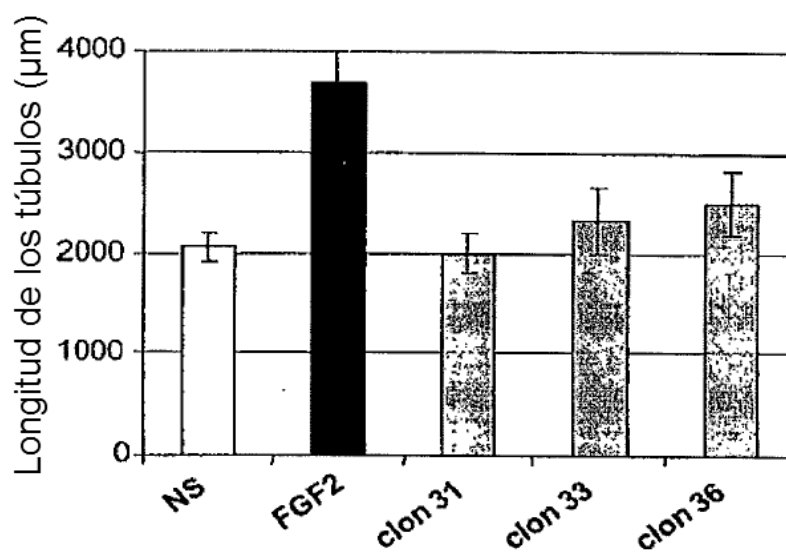


Figura 8D

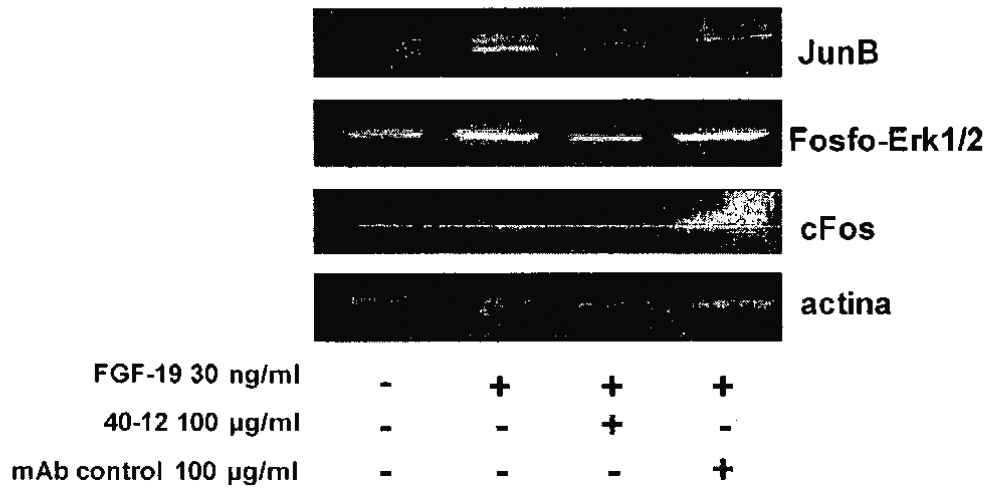


Figura 9A

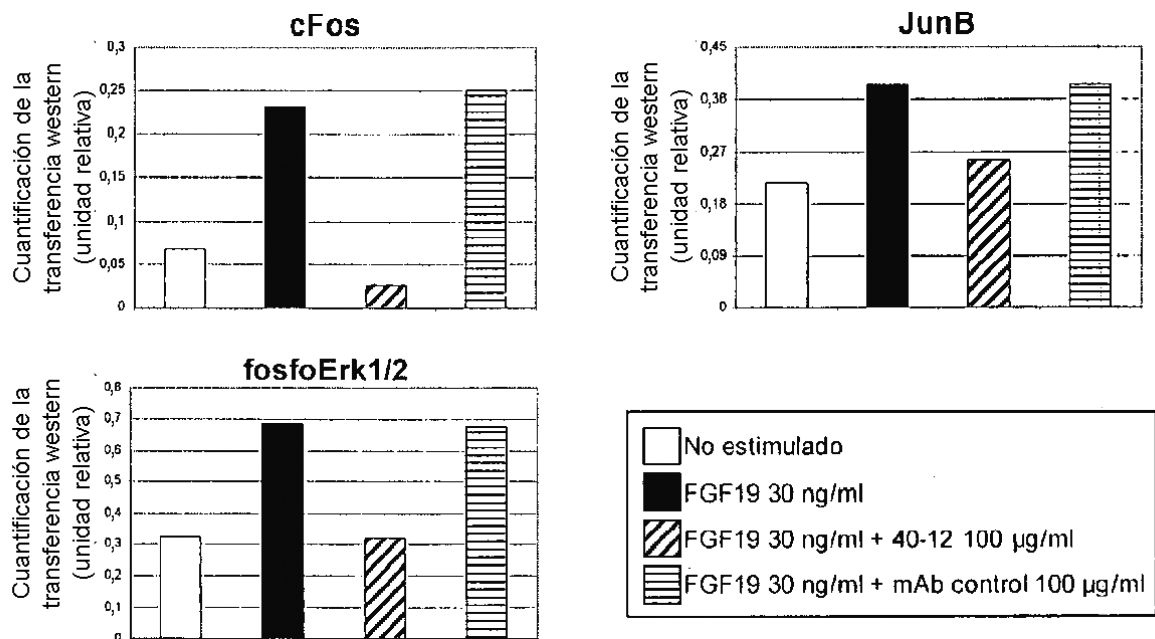


Figura 9B

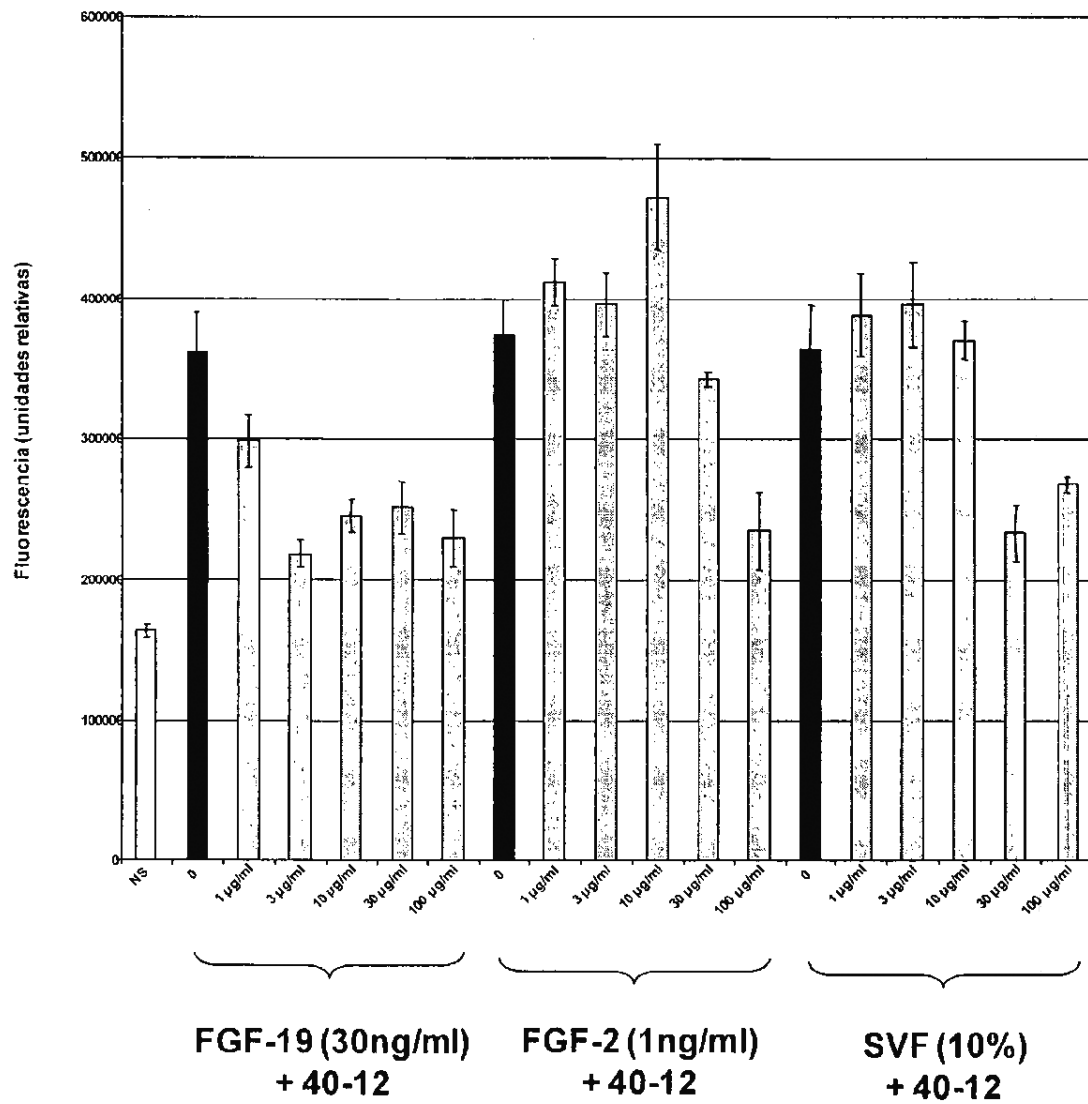


Figura 9C

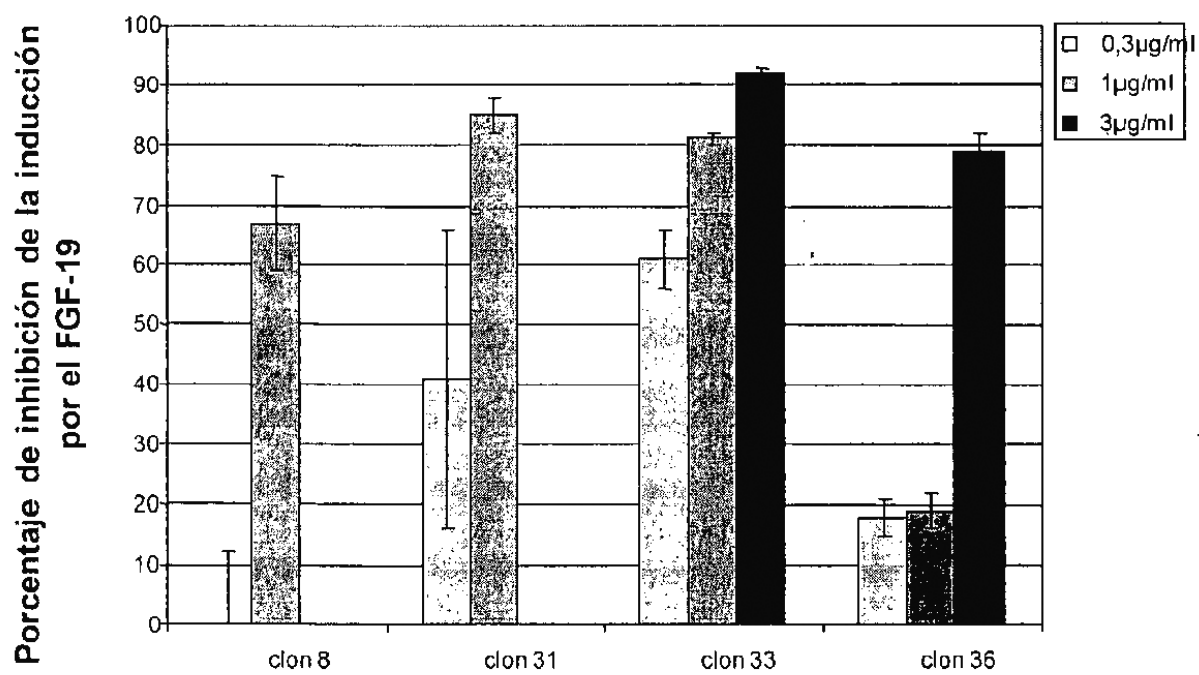


Figura 9D

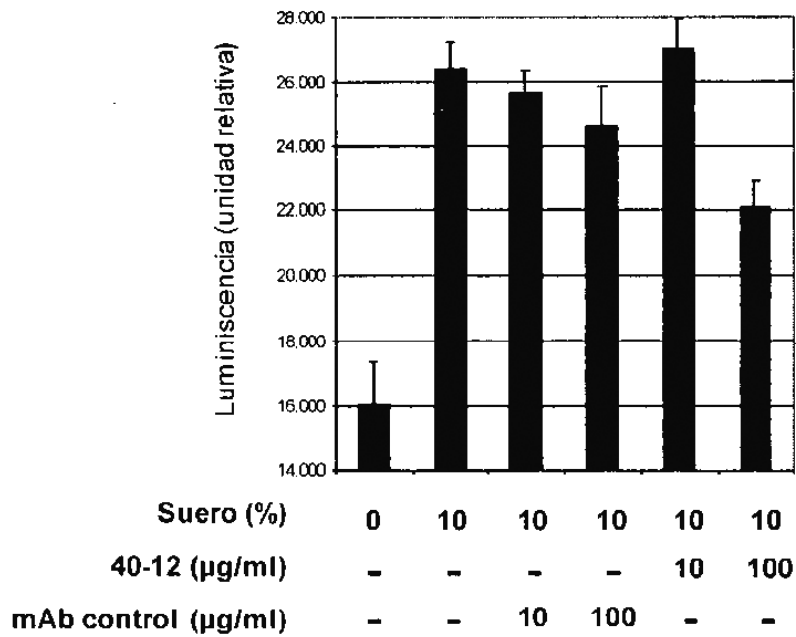


Figura 10A

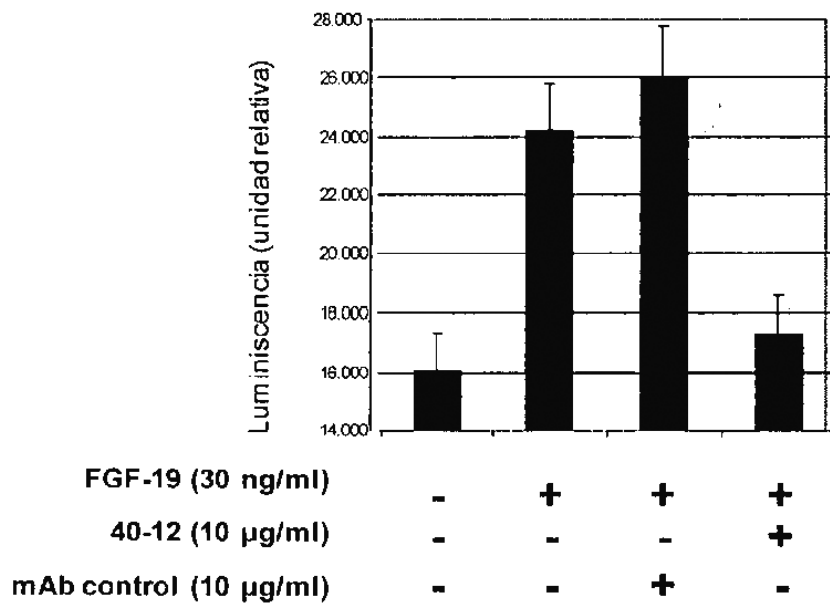


Figura 10B

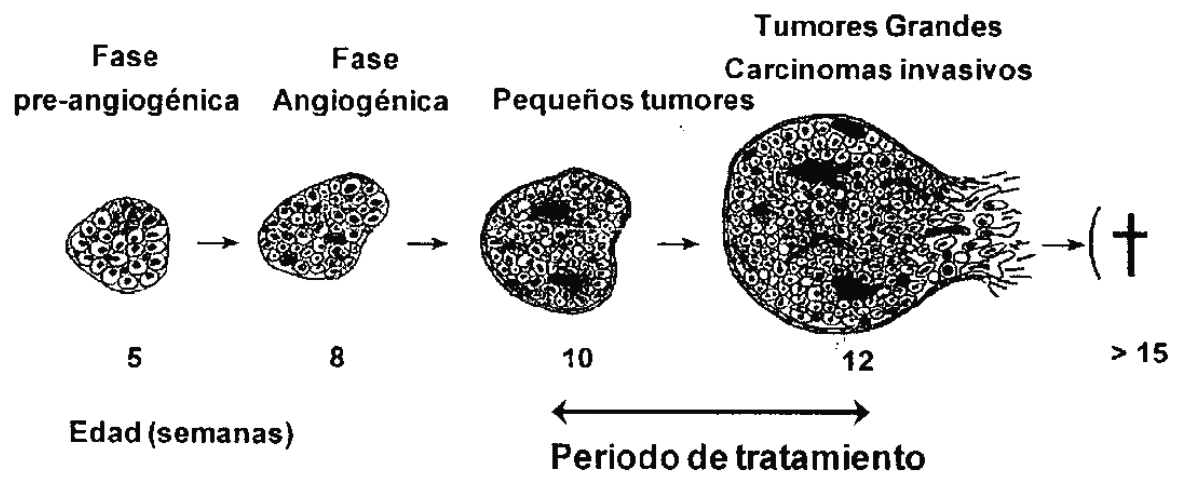


Figura 11 A

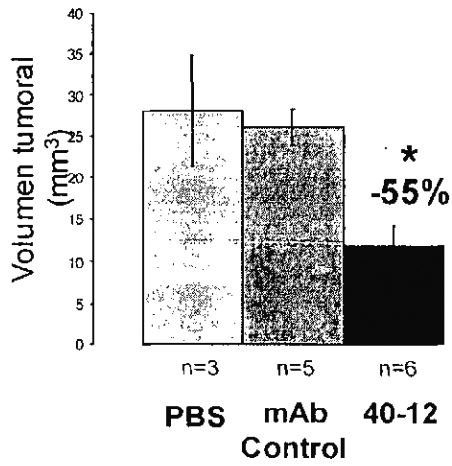


Figura 11B

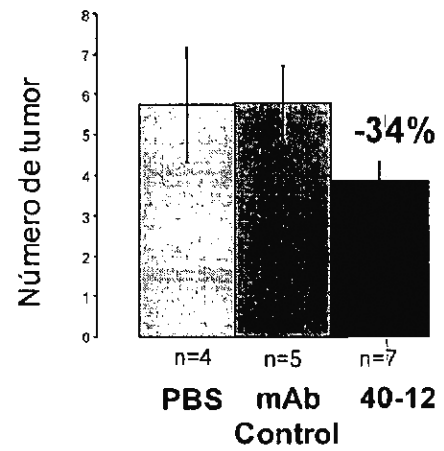


Figura 11C

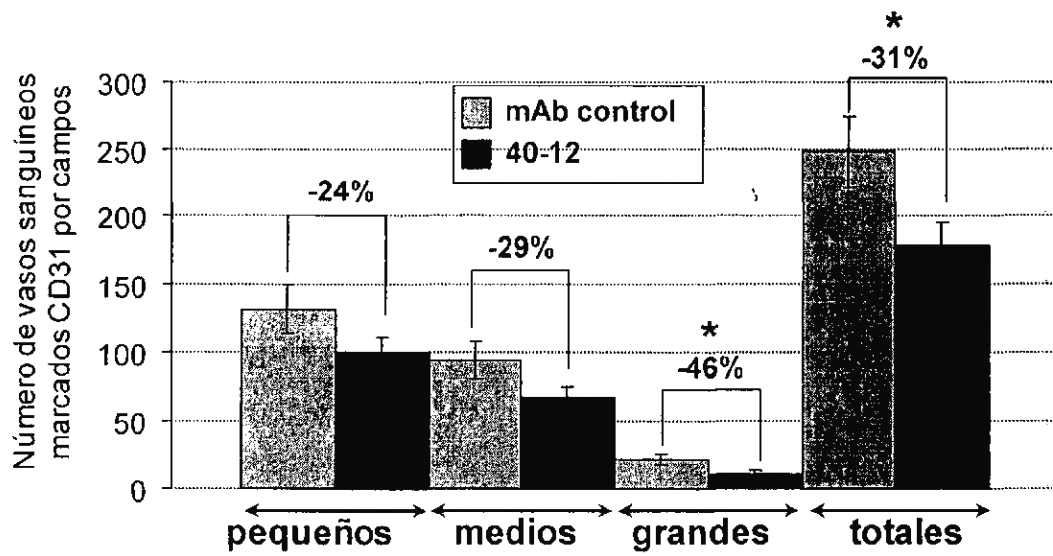


Figura 11D

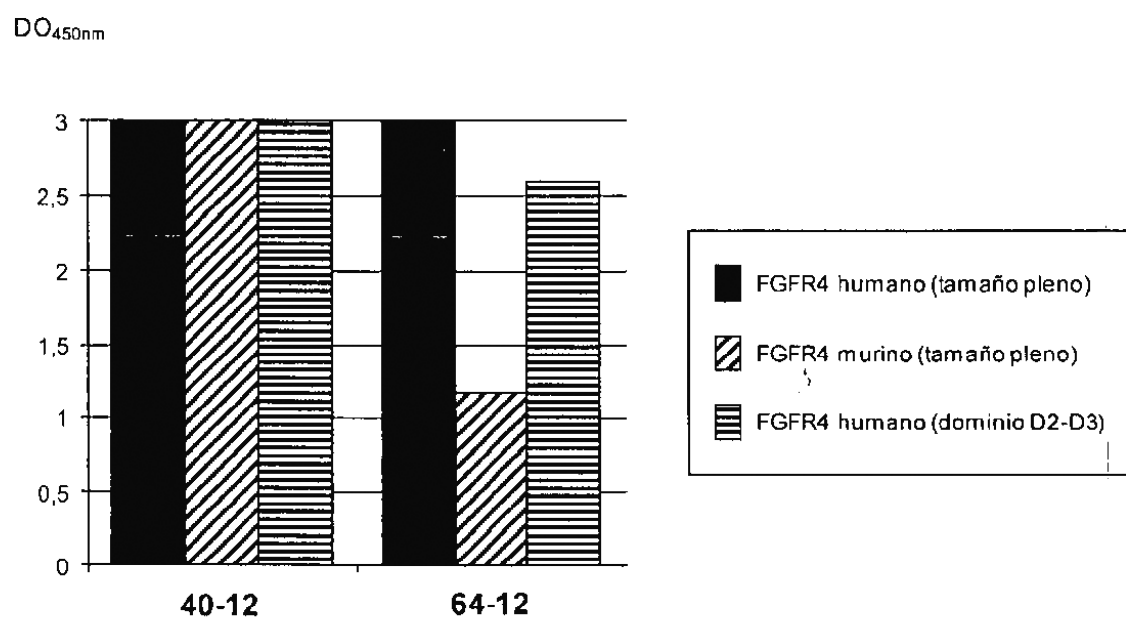


Figura 12

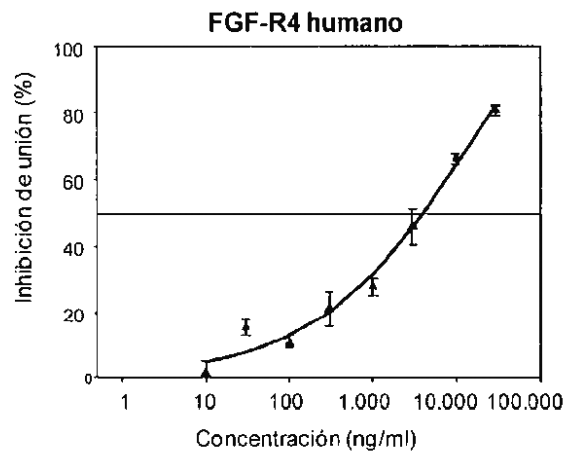


Figura 13A

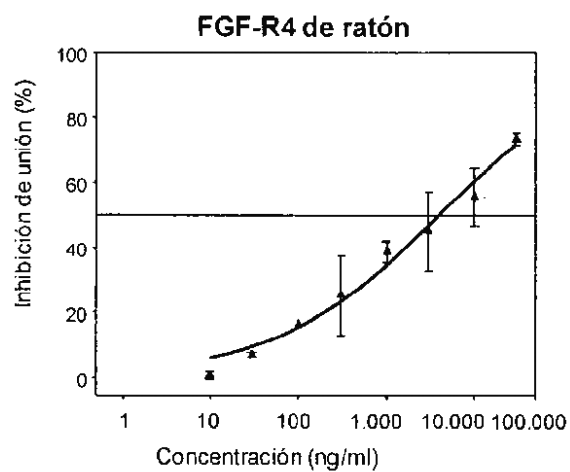


Figura 13B

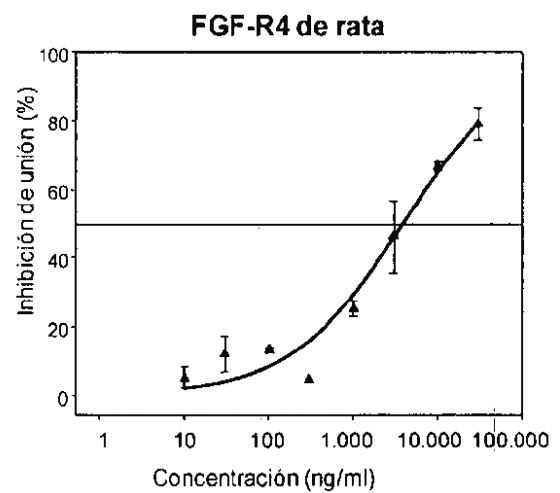


Figura 13C

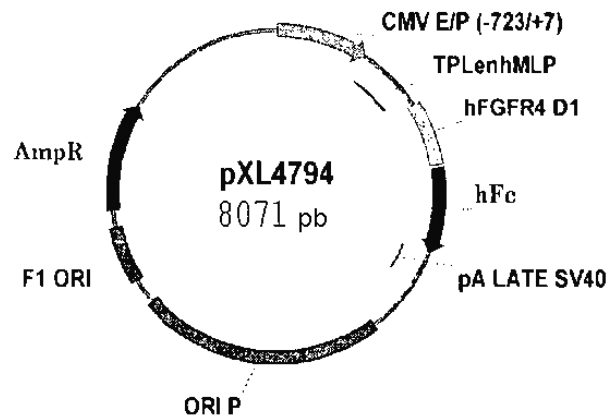


Figura 14A

```

1  LEASEEVELE PCLAPSLEQQ EQELTVALGQ PVRLCCGRAE RGGHWYKEGS
51  RLAPAGRVRG WRGRLEIASF LPEDAGRYLC LARGSMIVLQ NLTLITGDSL
101 TSSNDDDEPK SHRDLSNRHS YPQQAPYWTH PQRMKKLHA VPAGNTVKFR
151 CPAAGNPTKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGDS FFLYSKLTVD
351 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG

```

Figura 14B

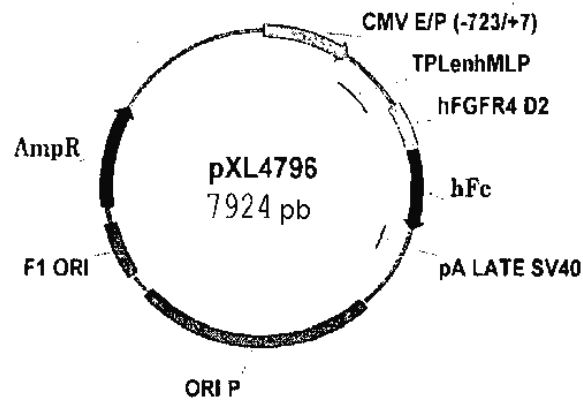


Figura 15A

1	LEASEEVELE	PQAPYWTHPQ	RMEKKLHAVP	AGNTVKFERCP	AAGNPTPTIR
51	WLKDGQAFHG	ENRIGGIRLR	HQHWSLVMS	VVPSDRGTYT	CLVENAVGSI
101	RYNYLLDVLK	THTCPPCPAP	ELGGPSVFL	FPPKPKDTLM	ISRTPEVTCV
151	VVDVSHEDPE	VKFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQYNSTYRV	VSVLTVLHQD
201	WLNGKEYKCK	VSNKALPAPI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTLF	PSRDELTKNQ
251	VSLTCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG	SFFLYSKLTV
301	DKSRWQQGNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSLS	LSPG	

Figura 15B

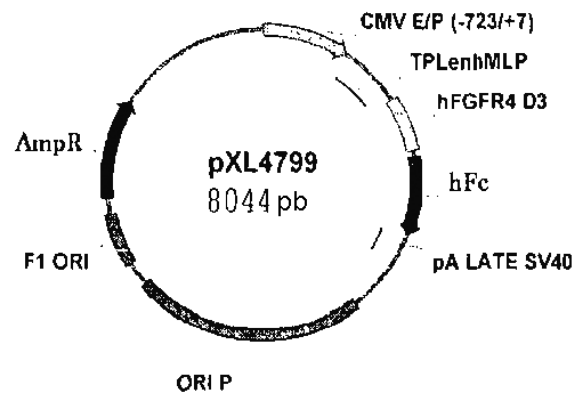


Figura 16A

```

1  LEASEEVELE PNAVGSIRYN YLLDVLERSP HRPILQAGLP ANTTAVVGSD
51  VELLCKVYSD AQPHIQWLKH IVINGSSFGA DGFPYVQVLK TADINSSEVE
101 VLYLRNVSAE DAGEYTCLAG NSIGLSYQSA WLTVLPEEDP TWTAAAPeAK
151 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
201 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKEYKCK
251 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLQ PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF
301 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
351 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG

```

Figura 16B