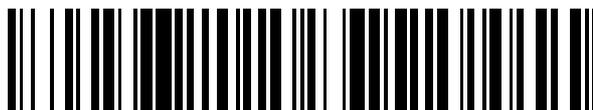


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 690**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C12N 15/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09830463 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2354161**

54 Título: **Anticuerpo anti-NR10 y uso del mismo**

30 Prioridad:

05.12.2008 WO PCT/JP2008/072152

13.03.2009 WO PCT/JP2009/054941

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

01.12.2015

73 Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)

5-1, Ukima 5-chome

Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP

72 Inventor/es:

KURAMOCHI, TAICHI;

KASUTANI, KEIKO;

OHYAMA, SOUHEI;

TSUNODA, HIROYUKI;

IGAWA, TOMOYUKI;

TACHIBANA, TATSUHIKO;

SHIRAIWA, HIROTAKE y

ESAKI, KEIKO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 552 690 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo anti-NR10 y uso del mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a anticuerpos anti-NR10, y a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-NR10.

Antecedentes de la técnica

10 Se conocen muchas citocinas como factores humorales implicados en el crecimiento y la diferenciación de diversos tipos de células, o en la activación de funciones de células maduras diferenciadas. Las células estimuladas con citocinas producen diferentes tipos de citocinas, formando de ese modo redes de múltiples citocinas en el cuerpo. La homeostasis biológica se mantiene mediante un delicado equilibrio de la regulación mutua entre citocinas en estas redes. Se cree que muchas enfermedades inflamatorias resultan del fallo de tales redes de citocinas. Por tanto, la terapia anti-citocinas basada en anticuerpos monoclonales está atrayendo mucha atención. Por ejemplo, se ha demostrado que anticuerpos anti-TNF y anticuerpos anti-receptor de IL-6 son altamente eficaces clínicamente. Por otro lado, hay muchos ejemplos de fallos en los que no se produjeron efectos terapéuticos cuando se bloqueo sola una única citocina, tal como IL-4, debido a la activación de rutas compensatorias en estados patológicos reales.

15 La presente invención tuvo éxito en aislar un receptor de citocinas novedoso, NR10, que era altamente homólogo a gp130, un receptor para la transducción de señales de IL-6 (documento de patente 1). NR10 forma un heterodímero con el receptor de oncostatina M (OSMR) y funciona como receptor de IL-31 (documento no de patente 1). Con respecto a IL-31, se ha notificado que ratones transgénicos que sobreexpresan IL-31 desarrollan espontáneamente dermatitis prurítica (documento de patente 2).

20 Anticuerpos que se unen a NR10 e inhiben la unión entre NR10 e IL-31 pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Para uso clínico, se requiere que los anticuerpos anti-NR10 tengan baja inmunogenicidad. Además, con el fin de lograr altos efectos terapéuticos, se desean anticuerpos con fuerte actividad de neutralización de o unión a NR10. Por ejemplo, se describieron anticuerpos neutralizantes de ratón anti-NR10 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias (documento de patente 3).

25 Se describen a continuación documentos de la técnica anterior de la presente invención.

Documento de patente 1: WO00/75314.

Documento de patente 2: WO03/060090.

Documento de patente 3: WO 2007/142325

30 Documento no de patente 1: IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing cells T in patients with atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol. Febrero de 2006; 117(2): 418-25.

Divulgación de la invención

[Problemas que van a solucionarse mediante la invención]

35 La presente invención se consiguió en vista de las circunstancias descritas anteriormente. Un objetivo de la presente invención es proporcionar anticuerpos anti-NR10, y composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-NR10.

[Medios para solucionar los problemas]

40 Los presentes inventores realizaron estudios específicos para conseguir el objetivo descrito anteriormente. Los presentes inventores tuvieron éxito en la obtención de anticuerpos anti-NR10 que tienen una actividad de neutralización eficaz contra NR10. Además, los presentes inventores tuvieron éxito en la humanización de los anticuerpos al mismo tiempo que mantenían su actividad. Los presentes inventores también produjeron de manera satisfactoria anticuerpos con farmacocinética mejorada, actividad de unión a antígeno potenciada, estabilidad mejorada y/o riesgo reducido de inmunogenicidad. Estos anticuerpos son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias.

45 La presente invención se refiere a anticuerpos anti-NR10, y a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-NR10. Más específicamente, la presente invención incluye:

[1.] Un anticuerpo anti-NR10 que es uno cualquiera de:

50 (1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H30, H44) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L 17);

- (2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 196, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H28, H42) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);
- 5 (3) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 197, CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H34, H46) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);
- (4) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H57, H78) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);
- 10 (5) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H71, H92) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17); y
- 15 (6) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 199 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H97, H98) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 203, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L50).
- [2.] El anticuerpo anti-NR10 de [1], que es uno cualquiera de:
- (1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 (H44) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H44L17);
- 20 (2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 207 (H30) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H30L17);
- (3) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 209 (H42) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H42L17);
- 25 (4) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (H28) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H28L17);
- (5) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 211 (H46) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H46L17);
- 30 (6) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (H34) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H34L17);
- 35 (7) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 (H78) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H78L17);
- (8) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212 (H57) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H57L17);
- 40 (9) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 215 (H92) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H92L17);
- (10) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 213 (H71) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H71L17);
- 45 (11) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 217 (H98) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221 (L50) (H98L50); y
- 50 (12) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 (H97) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221 (L50) (H97L50).

[3.] El anticuerpo anti-NR10 de [1] o [2], que es un anticuerpo humanizado.

[4.] El anticuerpo anti-NR10 de [2], que es uno cualquiera de:

- 5 (1) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228 (H44) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H44L17);
- (2) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225 (H30) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H30L17);
- 10 (3) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227 (H42) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H42L17);
- (4) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 (H28) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H28L17);
- 15 (5) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (H46) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H46L 17);
- (6) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226 (H34) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L 17) (H34L17);
- 20 (7) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 (H78) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H78L17);
- (8) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 (H57) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H57L17);
- 25 (9) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233 (H92) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H92L17);
- (10) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 231 (H71) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H71L17);
- 30 (11) un anticuerpo que comprende una cadena pesada la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235 (H98) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (L50) (H98L50); y
- 35 (12) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 (H97) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (L50) (H97L50).

[5.] Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-NR10 de uno cualquiera de [1] a [4].

40 [6.] El anticuerpo anti-NR10 de uno cualquiera de [1] a [4] para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

[7.] Uso del anticuerpo anti-NR10 de uno cualquiera de [1] a [4] en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 muestra las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23 y NS33.

La figura 2 muestra las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera de los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23 y NS33.

La figura 3 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento de células hNR10/hOSMR/BaF3 mediante sobrenadantes de cultivo de hibridomas.

- La figura 4 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento de células cynNR10/cynOSMR/BaF3 mediante sobrenadantes de cultivo de hibridomas.
- La figura 5 es un gráfico que muestra la evaluación de la actividad de NS22 quimérico (BaF).
- La figura 6 es un gráfico que muestra la evaluación de la actividad de NS22 quimérico (DU-145).
- 5 La figura 7 es un gráfico que muestra la evaluación de la competencia de NS22 quimérico con IL-31.
- La figura 8 es un gráfico que muestra la actividad de unión competitiva a NR10 de anticuerpos anti-NR10.
- La figura 9 es un conjunto de gráficos que muestran la evaluación de la competencia de NS22 humanizado (H0L0) con IL-31.
- 10 La figura 10 muestra el efecto de la región constante de anticuerpo anti-NR10 humanizado H0L0 sobre la heterogeneidad evaluado mediante cromatografía de intercambio catiónico.
- La figura 11 es un conjunto de gráficos que muestran la evaluación de la competencia de mutantes del anticuerpo anti-NR10 humanizado cuyo punto isoeléctrico de las regiones variables se reduce sin pérdida significativa de la unión a NR10, con IL-31.
- 15 La figura 12 muestra el efecto de la región constante del anticuerpo anti-receptor de IL-6 sobre la heterogeneidad evaluada mediante cromatografía de intercambio catiónico.
- La figura 13 muestra el efecto de la región constante del anticuerpo anti-receptor de IL-6 sobre el pico de desnaturalización evaluado mediante DSC.
- La figura 14 muestra el efecto de la región constante novedosa M14 sobre la heterogeneidad en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, evaluado mediante cromatografía de intercambio catiónico.
- 20 La figura 15 muestra el efecto de la región constante novedosa M58 sobre la heterogeneidad en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, evaluado mediante cromatografía de intercambio catiónico.
- La figura 16 muestra el efecto de la región constante novedosa M58 sobre el pico de desnaturalización en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, evaluado mediante DSC.
- 25 La figura 17 muestra el resultado de someter a ensayo la retención de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en el plasma de ratones transgénicos para FcRn humano.
- La figura 18 muestra la actividad biológica de cada anticuerpo evaluada usando BaF/NR10.
- La figura 19 muestra el análisis de muestras aceleradas térmicamente (línea discontinua) y no aceleradas (línea continua) de cada anticuerpo modificado mediante cromatografía de intercambio catiónico para comparar la generación de productos de degradación entre antes y después de la aceleración térmica. La flecha indica la posición del pico del componente básico que se alteró.
- 30 La figura 20 es un conjunto de gráficos que muestran la evaluación (BaF) de la actividad de cada variante.
- La figura 21 es un gráfico que muestra la evaluación (BaF) de la actividad de Ha401La402 y H0L0.
- La figura 22 es un gráfico que muestra la evaluación (BaF) de la actividad de H17L11 y H0L0.
- La figura 23 es un gráfico que muestra la evaluación (BaF) de la actividad de H19L12 y H0L0.
- 35 La figura 24 es un gráfico que muestra la actividad biológica de H0L12 y H0L17 evaluada usando BaF/NR10.
- La figura 25-1 es un conjunto de gráficos que muestran la evaluación (BaF) de la actividad de cada variante.
- La figura 25-2 es una continuación de la figura 25-1.
- La figura 26 es un diagrama esquemático de NR10-ECD silvestre y quimérico de ser humano/ratón.
- 40 La figura 27 es un conjunto de fotografías que muestran la detección del dominio de unión mediante inmunotransferencia de tipo Western. A es una fotografía que muestra el resultado de la detección usando un anticuerpo humanizado anti-NR10 humano; B es una fotografía que muestra el resultado de la detección usando un anticuerpo de ratón anti-NR10 humano; y C es una fotografía que muestra el resultado de la detección usando un anticuerpo anti-Myc. Con el anticuerpo anti-NR10 humano se detectó un antígeno de unión sólo en hhh, hhm y hmm, pero no en mmm, mmh y mhm.
- 45 La figura 28-1 muestra la secuencia de aminoácidos de cada variante de H0 (SEQ ID NO: 50).

La figura 28-2 es una continuación de la figura 28-1.

La figura 28-3 es una continuación de la figura 28-2.

La figura 29-1 muestra la secuencia de aminoácidos de cada variante de L0 (SEQ ID NO: 52).

La figura 29-2 es una continuación de la figura 29-1.

5 Modo para llevar a cabo la invención

NR10

NR10 es una proteína que forma un heterodímero con el receptor de oncostatina M (OSMR) y funciona como receptor de IL-31. NR10 también se conoce como glm-r (J Biol Chem 277, 16831-6, 2002), GPL (J Biol Chem 278, 49850-9, 2003), IL31RA (Nat Immunol 5, 752-60, 2004), y similares. Por tanto, NR10 tal como se da a conocer en el presente documento también incluye proteínas nombradas mediante tales nombres.

Tal como se da a conocer en el presente documento, NR10 (también denominado IL31RA, GPL o glm-r) no está particularmente limitado en cuanto a su origen, e incluye los derivados de seres humanos, ratones, monos y otros mamíferos. Se prefiere NR10 derivado de seres humanos, ratones y monos, y se prefiere particularmente NR10 derivado de seres humanos.

Hay múltiples variantes de corte y empalme de NR10 derivado de seres humanos (documento WO 00/075314). De las variantes de corte y empalme descritas anteriormente, NR10.1 consiste en 662 aminoácidos y contiene un dominio transmembrana. NR10.2 es una proteína de tipo receptor soluble que consiste en 252 aminoácidos sin el dominio transmembrana. Mientras tanto, las variantes de corte y empalme de NR10 conocidas que funcionan como proteínas receptoras transmembrana incluyen NR10.3 e IL-31RAv3. El NR10 humano tal como se da a conocer en el presente documento no está particularmente limitado, siempre que forme un heterodímero con el receptor de oncostatina M (OSMR) y funcione como receptor de IL-31. NR10 preferido incluye NR10.3 (también denominado ILRAv4 (Nat Immunol 5,752-60, 2004)) e IL-31RAv3. NR 10.3 (IL31RAv4) consiste en 662 aminoácidos (documento WO 00/075314; Nat Immunol 5, 752-60, 2004) e IL31RAv3 consiste en 732 aminoácidos (n.º de registro de GenBank: NM139017). La secuencia de aminoácidos de IL31RAv4 se muestra en SEQ ID NO: 79, y la secuencia de aminoácidos de IL31RAv3 se muestra en SEQ ID NO: 80. Mientras tanto, NR10 derivado de ratón incluye proteínas que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81. Además, NR10 derivado de macaco cangrejero incluye proteínas que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66.

Anticuerpos (secuencias)

El anticuerpo anti-NR10 preferido tal como se da a conocer en el presente documento incluye los anticuerpos anti-NR10 de uno cualquiera de (1) a (8) en de (A) a (D) a continuación.

(A) NS 18

(1) anticuerpos que tienen una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (HCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (HCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 (HCDR3);

(2) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 4 (VH);

(3) anticuerpos que tienen una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (LCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 (LCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (LCDR3);

(4) anticuerpos que tienen la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 8 (VL);

(5) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (1) y la región variable de cadena ligera de (3);

(6) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (2) y la región variable de cadena ligera de (4);

(7) anticuerpos en los que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6); y

(8) anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un epítipo al que se unen los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (7).

(B) NS22

(1) anticuerpos que tienen una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 (HCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (HCDR2)

- y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 (HCDR3);
- (2) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 12 (VH);
- (3) anticuerpos que tienen una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (LCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 (LCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (LCDR3);
- (4) anticuerpos que tienen la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 16 (VL);
- (5) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (1) y la región variable de cadena ligera de (3);
- (6) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (2) y la región variable de cadena ligera de (4);
- (7) anticuerpos en los que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6); y
- (8) anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un epítipo al que se unen los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (7).
- Los ejemplos específicos de la sustitución, deleción, adición y/o inserción descritas anteriormente de uno o más aminoácidos no están particularmente limitados e incluyen, por ejemplo, las siguientes modificaciones.
- Sustitución de Ile en la posición 3 en la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Val.
- Sustitución de Met en la posición 4 en la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ile.
- Sustitución de Met en la posición 4 en la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.
- Sustitución de Ile en la posición 3 en la CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO: 9 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ala.
- Sustitución de Leu en la posición 1 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.
- Sustitución de Asn en la posición 3 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- Sustitución de Gln en la posición 13 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- Sustitución de Lys en la posición 14 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.
- Sustitución de Lys en la posición 16 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.
- Sustitución de Gly en la posición 17 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- Sustitución de Lys y Gly en las posiciones 16 y 17, respectivamente, en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Lys en la posición 16 por Gln, y Gly en la posición 17 por Asp.
- Sustitución de Lys, Lys y Gly en las posiciones 14, 16 y 17, respectivamente, en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los

- ejemplos preferidos incluyen sustitución de Lys en la posición 14 por Gln, Lys en la posición 16 por Gln y Gly en la posición 17 por Asp.
- 5 Sustitución de Gln, Lys, Lys y Gly en las posiciones 13, 14, 16 y 17, respectivamente, en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Gln en la posición 13 por Asp, Lys en la posición 14 por Gln, Lys en la posición 16 por Gln y Gly en la posición 17 por Asp.
- 10 Sustitución de Ser en la posición 10 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- 15 Sustitución de Gln en la posición 13 en la CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO: 10 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Pro.
- 15 Sustitución de Tyr en la posición 3 en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.
- 20 Sustitución de Met en la posición 10 en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.
- 20 Sustitución de Asp en la posición 11 en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.
- 25 Sustitución de Tyr en la posición 12 en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Thr y Ser.
- 25 Sustitución de Met, Asp y Tyr en las posiciones 10, 11 y 12, respectivamente, en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Met en la posición 10 por Leu, Asp en la posición 11 por Glu y Tyr en la posición 12 por Thr.
- 30 Sustitución de Asp y Tyr en las posiciones 11 y 12, respectivamente, en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Asp en la posición 11 por Glu y Tyr en la posición 12 por Thr.
- 35 Sustitución de Tyr, Asp y Tyr en las posiciones 3, 11 y 12, respectivamente, en la CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO: 11 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Tyr en la posición 3 por Leu, Asp en la posición 11 por Glu y Tyr en la posición 12 por Thr o Ser.
- 40 Sustitución de Arg en la posición 1 en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.
- 40 Sustitución de Asn en la posición 5 en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- 45 Sustitución de Arg y Asn en las posiciones 1 y 5, respectivamente, en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Arg en la posición 1 por Gln y Asn en la posición 5 por Asp.
- 45 Sustitución de Ser en la posición 8 en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Arg.
- 50 Sustitución de Leu en la posición 10 en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Val.
- Sustitución de Ser y Leu en las posiciones 8 y 10, respectivamente, en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Ser en la posición 8 por Arg y Leu en la posición 10 por Val.

- Sustitución de Thr en la posición 2 en la CDR1 de cadena ligera de SEQ ID NO: 13 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ala y Ser.
- 5 Sustitución de Asn en la posición 1 en la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 14 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- Sustitución de Lys en la posición 3 en la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 14 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.
- 10 Sustitución de Leu en la posición 5 en la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 14 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.
- Sustitución de Lys en la posición 7 en la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 14 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln y Asp.
- 15 Sustitución de Lys, Leu y Lys en las posiciones 3, 5 y 7, respectivamente, en la CDR2 de cadena ligera de SEQ ID NO: 14 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos incluyen sustitución de Lys en la posición 3 por Gln, Leu en la posición 5 por Glu y Lys en la posición 7 por Gln.
- 20 Sustitución de Glu en la posición 5 en la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO: 15 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- Sustitución de Ser en la posición 6 en la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO: 15 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.
- 25 Sustitución de Thr en la posición 9 en la CDR3 de cadena ligera de SEQ ID NO: 15 por otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Phe.
- 30 Cada una de las sustituciones descritas anteriormente puede hacerse sola, o pueden hacerse múltiples sustituciones en combinación. Además, las sustituciones anteriores pueden combinarse con otras sustituciones. Estas sustituciones pueden mejorar la farmacocinética del anticuerpo (retención en plasma), potenciar la actividad de unión a antígeno, mejorar la estabilidad y/o reducir el riesgo de inmunogenicidad.
- Tal como se da a conocer en el presente documento, los ejemplos específicos de las regiones variables que tienen una combinación de las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y regiones variables de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168. Además, los ejemplos de los anticuerpos que tienen una combinación de las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168.
- 35 Además, ejemplos específicos de regiones variables de cadena pesada o cadena ligera que tienen una combinación de las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, las siguientes regiones variables:
- 40 (a) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 196, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 11 (H17);
- 45 (b) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 11 (H19);
- (c) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 196, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H28, H42);
- (d) regiones variables de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H30, H44);
- 50 (e) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H34, H46);
- (f) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y

CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H57, H78);

(g) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H71, H92);

5 (h) regiones variables de cadena pesada que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 199 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H97, H98);

(i) regiones variables de cadena ligera que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 200, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L11);

(j) regiones variables de cadena ligera que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 201, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L12);

10 (k) regiones variables de cadena ligera que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17); y

(l) regiones variables de cadena ligera que comprenden CDR1 de SEQ ID NO: 203, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L50).

15 Además, los ejemplos específicos de los anticuerpos que tienen una combinación de las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo:

(i) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (c) y la región variable de cadena ligera de (k);

(ii) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (d) y la región variable de cadena ligera de (k);

20 (iii) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (e) y la región variable de cadena ligera de (k);

(iv) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (f) y la región variable de cadena ligera de (k);

25 (v) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (g) y la región variable de cadena ligera de (k); y

(vi) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (h) y la región variable de cadena ligera de (l).

(C) NS23

30 (1) anticuerpos que tienen una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 (HCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 (HCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19 (HCDR3);

(2) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 20 (VH);

35 (3) anticuerpos que tienen una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (LCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (LCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (LCDR3);

(4) anticuerpos que tienen la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 24 (VL);

(5) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (1) y la región variable de cadena ligera de (3);

(6) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (2) y la región variable de cadena ligera de (4);

40 (7) anticuerpos en los que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6); y

(8) anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un epítipo al que se unen los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (7).

(D) NS33

45 (1) anticuerpos que tienen una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 (HCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26

- (HCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (HCDR3);
- (2) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 28 (VH);
- (3) anticuerpos que tienen una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (LCDR1), CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (LCDR2) y CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (LCDR3);
- (4) anticuerpos que tienen la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 32 (VL);
- (5) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (1) y la región variable de cadena ligera de (3);
- (6) anticuerpos que tienen la región variable de cadena pesada de (2) y la región variable de cadena ligera de (4);
- (7) anticuerpos en los que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6); y
- (8) anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un epítipo al que se unen los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (7).
- Puede usarse cualquier región de marco (FR) para los anticuerpos descritos anteriormente de (1) o (3); sin embargo, se usan preferiblemente FR derivadas de ser humano. Además, puede usarse cualquier región constante para los anticuerpos descritos anteriormente de (1) a (8); sin embargo, se usan preferiblemente regiones constantes derivadas de ser humano. Para los anticuerpos dados a conocer en el presente documento, la secuencia de aminoácidos de la FR o región constante original puede usarse sin modificación, o tras modificarse para dar una secuencia de aminoácidos diferente mediante sustitución, deleción, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos.
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del NS18 descrito anteriormente se muestra en SEQ ID NO: 34 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 33. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID NO: 36 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 35.
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS22 se muestra en SEQ ID NO: 38 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 37. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID NO: 40 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 39.
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS23 se muestra en SEQ ID NO: 42 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 41. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID NO: 44 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 43.
- La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS33 se muestra en SEQ ID NO: 46 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 45. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID NO: 48 y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 47.
- Tal como se da a conocer en el presente documento, la "actividad equivalente a la del anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (6)" significa que la actividad de unión y/o neutralización de NR10 (por ejemplo, NR10 humano) es equivalente. Tal como se da a conocer en el presente documento, el término "equivalente" significa que la actividad no es necesariamente la misma sino que puede potenciarse o reducirse siempre que se retenga la actividad. Los anticuerpos con una actividad reducida incluyen, por ejemplo, anticuerpos que tienen una actividad que es el 30% o más, preferiblemente el 50% o más, y más preferiblemente el 80% o más de la del anticuerpo original.
- Los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (6) mencionados anteriormente pueden tener una sustitución, deleción, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones variables (secuencias de CDR y/o secuencias de FR), siempre que se retenga la actividad de neutralización de y/o unión a NR10. Los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo que tiene una sustitución, deleción, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos y retiene la actividad de neutralización de y/o unión a NR10 incluyen métodos para introducir mutaciones en proteínas. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden preparar mutantes funcionalmente equivalentes al anticuerpo que tiene actividad de neutralización de y/o unión a NR10 introduciendo mutaciones apropiadas en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo que tiene actividad de neutralización de y/o unión a NR10 usando mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, y Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxiribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. *Gene* 152, 271-275, Zoller, MJ, y Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned in M13 vectors. *Methods Enzymol.* 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, y Fritz, HJ (1984) The gapped duplex

DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456, Kramer W, y Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA *Methods. Enzymol.* 154, 350-367, Kunkel, TA (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis with out fenotypic selection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 82, 488-492) o similares. Por tanto, también se incluyen en el anticuerpo de la presente invención anticuerpos que contienen una o más mutaciones de aminoácido en las regiones variables y tienen actividad de neutralización de y/o unión a NR10.

Cuando se altera un residuo de aminoácido, el aminoácido se muta preferiblemente para dar un(os) aminoácido(s) diferente(s) que conserva(n) las propiedades de la cadena lateral del aminoácido. Ejemplos de propiedades de cadenas laterales de aminoácidos son: aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrófilos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos que contienen cadenas laterales alifáticas (G, A, V, L, I y P), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen grupo hidroxilo (S, T y Y), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen azufre (C y M), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen ácido carboxílico y amida (D, N, E, y Q), aminoácidos que contienen cadenas laterales básicas (R, K y H) y aminoácidos que contienen cadenas laterales aromáticas (H, F, Y y W) (los aminoácidos se representan mediante códigos de una letra entre paréntesis). Las sustituciones de aminoácido dentro de cada grupo se denominan sustituciones conservativas. Se sabe ya que un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos modificada en la que uno o más residuos de aminoácido en una secuencia de aminoácidos dada se delecionan, añaden y/o sustituyen por otros aminoácidos puede retener la actividad biológica original (Mark, D. F. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; (1984) 81:5662-6; Zoller, M. J. y Smith, M., *Nucleic Acids Res.* (1982) 10:6487-500; Wang, A. *et al.*, *Science* (1984) 224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1982) 79:6409-13). Tales mutantes tienen una identidad de aminoácidos de al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 75%, incluso más preferiblemente al menos el 80%, todavía más preferiblemente al menos el 85%, aún más preferiblemente al menos el 90% y lo más preferiblemente al menos el 95%, con las regiones variables (por ejemplo, secuencias de CDR, secuencias de FR, o regiones variables completas) tal como se da a conocer en el presente documento. En el presente documento, la identidad de secuencia se define como el porcentaje de residuos idénticos a aquellos en la secuencia de aminoácidos original de la región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera, determinado tras alinearse las secuencias e introducirse apropiadamente huecos para maximizar la identidad de secuencia según sea necesario. La identidad de secuencias de aminoácidos puede determinarse mediante el método descrito a continuación.

Alternativamente, las secuencias de aminoácidos de regiones variables que tienen una sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones variables (secuencias de CDR y/o secuencias de FR) y retienen la actividad de neutralización de y/o unión a NR10 pueden obtenerse a partir de ácidos nucleicos que se hibridan en condiciones rigurosas con ácido nucleico compuesto por la secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de las regiones variables. Las condiciones de hibridación rigurosas para aislar un ácido nucleico que se hibrida en condiciones rigurosas con un ácido nucleico que incluye la secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de las regiones variables incluyen, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, SDS al 0,4%, 0,5x SSC y 37°C, o condiciones de hibridación con rigurosidades equivalentes a las mismas. Con condiciones más rigurosas, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, SDS al 0,4%, 0,1 x SSC y 42°C, puede esperarse el aislamiento de ácidos nucleicos con una homología mucho mayor. Las secuencias de los ácidos nucleicos aislados pueden determinarse mediante los métodos conocidos descritos a continuación. La homología de la secuencia de nucleótidos global del ácido nucleico aislado es de al menos el 50%, o una identidad de secuencia mayor, preferiblemente del 70% o mayor, más preferiblemente del 90% o mayor (por ejemplo, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o mayor).

También pueden aislarse ácidos nucleicos que se hibridan en condiciones rigurosas con un ácido nucleico compuesto por la secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de las regiones variables usando, en lugar de los métodos descritos anteriormente que usan técnicas de hibridación, métodos de amplificación génica tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores sintetizados basándose en la información de la secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de las regiones variables.

Específicamente, la identidad de una secuencia de nucleótidos o secuencia de aminoácidos con otra puede determinarse usando el algoritmo BLAST, de Karlin y Altschul (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1993) 90, 5873-7). Se desarrollaron programas tales como BLASTN y BLASTX basándose en este algoritmo (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* (1990) 215,403-10). Para analizar secuencias de nucleótidos según BLASTN basado en BLAST, se fijan los parámetros, por ejemplo, como puntuación = 100 y longitud de palabra = 12. Por otro lado, los parámetros usados para el análisis de secuencias de aminoácidos mediante BLASTX basado en BLAST incluyen, por ejemplo, puntuación = 50 y longitud de palabra = 3. Se usan parámetros por defecto para cada programa cuando se usan los programas BLAST y Gapped BLAST. Se conocen en la técnica técnicas específicas para tales análisis (véase el sitio web del National Center for Biotechnology Information (NCBI), Basic Local Alignment Search Tool (BLAST); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

También se dan a conocer anticuerpos que se unen al mismo epítipo que un epítipo al que se unen los anticuerpos de uno cualquiera de (1) a (7).

Si un anticuerpo reconoce el mismo epítipo que el reconocido por otro anticuerpo puede confirmarse mediante la

competencia entre los dos anticuerpos por el epítipo. La competencia entre los anticuerpos puede evaluarse mediante ensayos de unión competitiva usando medios tales como ELISA, método de transferencia de energía de fluorescencia (FRET) y tecnología de ensayo de microvolumen fluorométrico (FMAT(R)). La cantidad de anticuerpos unidos a un antígeno se correlaciona indirectamente con la capacidad de unión de anticuerpos competidores candidatos (anticuerpos de prueba) que se unen de manera competitiva al mismo epítipo. En otras palabras, a medida que la cantidad de o la afinidad de anticuerpos de prueba contra el mismo epítipo aumenta, la cantidad de anticuerpos unidos al antígeno disminuye, y la cantidad de anticuerpos de prueba unidos al antígeno aumenta. Específicamente, se añaden simultáneamente a los antígenos anticuerpos marcados apropiadamente y anticuerpos que van a evaluarse, y se detectan los anticuerpos así unidos usando el marcador. La cantidad de anticuerpos unidos al antígeno puede determinarse fácilmente marcando los anticuerpos de antemano. Este marcador no está particularmente limitado, y el método de marcaje se selecciona según la técnica de ensayo usada. El método de marcaje incluye marcaje fluorescente, radiomarcaje, marcaje enzimático, y similares.

Por ejemplo, se añaden simultáneamente anticuerpos marcados fluorescentemente y anticuerpos no marcados o anticuerpos de prueba a células animales que expresan NR10, y los anticuerpos marcados se detectan mediante tecnología de ensayo de microvolumen fluorométrico.

En el presente documento, el "anticuerpo que reconoce el mismo epítipo" se refiere a un anticuerpo que puede reducir la unión del anticuerpo marcado en al menos el 50% a una concentración que es habitualmente 100 veces mayor, preferiblemente 80 veces mayor, más preferiblemente 50 veces mayor, incluso más preferiblemente 30 veces mayor, y todavía más preferiblemente 10 veces mayor que una concentración a la que el anticuerpo no marcado reduce la unión del anticuerpo marcado en el 50% (CI₅₀).

Los anticuerpos que se unen al epítipo al que se unen los anticuerpos expuestos en uno cualquiera de (1) a (7) anteriormente son útiles porque tienen una actividad de neutralización particularmente alta.

Los anticuerpos expuestos en uno cualquiera de (1) a (8) anteriormente son preferiblemente anticuerpos humanizados, pero no se limitan particularmente a los mismos.

Además, se dan a conocer genes que codifican para los anticuerpos anti-NR10 de uno cualquiera de (1) a (8) de (A) a (D) anteriormente. Los genes dados a conocer en el presente documento pueden ser cualquier forma de genes, por ejemplo, ADN o ARN.

Anticuerpos (humanizados)

Las realizaciones preferidas de los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos humanizados que se unen a NR10. Los anticuerpos humanizados pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

La región variable de anticuerpo está compuesta normalmente por tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) intercaladas entre cuatro marcos (FR). Las CDR determinan sustancialmente la especificidad de unión del anticuerpo. Las secuencias de aminoácidos de CDR son altamente diversas. En cambio, las secuencias de aminoácidos de FR a menudo presentan alta homología entre anticuerpos que tienen diferentes especificidades de unión. Se dice por tanto en general que la especificidad de unión de un anticuerpo puede trasplantarse a un anticuerpo diferente mediante injerto de las CDR.

Los anticuerpos humanizados también se denominan anticuerpos humanos reconformados y se preparan transfiriendo las CDR de un anticuerpo derivado de un mamífero no humano tal como un ratón, a las CDR de un anticuerpo humano. También se conocen técnicas de recombinación genética generales para su preparación (véase la publicación de solicitud de patente europea n.º 125023 y el documento WO 96/02576).

Específicamente, por ejemplo, cuando las CDR se derivan de un anticuerpo de ratón, se sintetiza mediante PCR una secuencia de ADN diseñada de manera que las CDR del anticuerpo de ratón se unan con las regiones de marco (FR) de anticuerpo humano usando, como cebadores, varios oligonucleótidos que tienen porciones que solapan los extremos de tanto CDR como FR (véase el método descrito en el documento WO 98/13388). El ADN resultante se liga entonces a un ADN que codifica para una región constante de anticuerpo humano, se inserta en un vector de expresión y se introduce en un huésped para producir el anticuerpo (véase la publicación de solicitud de patente europea n.º EP 239400 y la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 96/02576).

Se seleccionan regiones de marco de anticuerpo humano que van a unirse con CDR de modo que las CDR formen un sitio de unión a antígeno favorable. Si es necesario, puede introducirse sustitución, delección, adición y/o inserción de aminoácidos en las regiones de marco de la región variable de anticuerpo de modo que las CDR del anticuerpo humano reconformado formen un sitio de unión a antígeno apropiado. Por ejemplo, pueden introducirse mutaciones en la secuencia de aminoácidos de FR aplicando el método de PCR que se usa para injertar CDR de ratón en FR humanas. Específicamente, pueden introducirse mutaciones en una porción de las secuencias de nucleótidos de cebadores que se aparean con las FR. Las mutaciones se introducen en FR sintetizadas por tales cebadores. La actividad de unión a antígeno de anticuerpos mutantes que tienen sustituciones de aminoácidos puede determinarse y evaluarse mediante el método descrito anteriormente, y de ese modo pueden seleccionarse secuencias de FR

mutantes que tienen propiedades deseadas (Sato, K. *et al.*, Cancer Res. (1993) 53, 851-856).

Se usan regiones constantes (C) de anticuerpos humanos para las de anticuerpos humanizados. Por ejemplo, se usan C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4, C μ , C δ , C α 1, C α 2 y C ϵ para las cadenas H; y se usan C κ y C λ para las cadenas L. La secuencia de aminoácidos de C κ se muestra en SEQ ID NO: 58, y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 57. La secuencia de aminoácidos de C γ 1 se muestra en SEQ ID NO: 60, y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 59. La secuencia de aminoácidos de C γ 2 se muestra en SEQ ID NO: 62, y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 61. La secuencia de aminoácidos de C γ 4 se muestra en SEQ ID NO: 64, y la secuencia de nucleótidos que codifica para esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 63. Además, pueden modificarse regiones C de anticuerpos humanos para mejorar la estabilidad de anticuerpos o la producción de anticuerpos. Las regiones C de anticuerpos humanos modificadas incluyen, por ejemplo, las regiones C descritas a continuación en el presente documento. Los anticuerpos humanos usados para la humanización pueden ser de cualquier isotipo tal como IgG, IgM, IgA, IgE o IgD; sin embargo, se usa preferiblemente IgG en la presente invención. IgG que puede usarse incluye IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, y similares.

Además, tras prepararse un anticuerpo humanizado, los aminoácidos en la región variable (por ejemplo, CDR y FR) y la región constante del anticuerpo humanizado pueden delecionarse, añadirse, insertarse y/o sustituirse por otros aminoácidos. Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento también incluyen tales anticuerpos humanizados con sustituciones de aminoácidos y similares.

El origen de CDR de un anticuerpo humanizado no está particularmente limitado, y puede ser cualquier animal. Por ejemplo, es posible usar las secuencias de anticuerpos de ratón, anticuerpos de rata, anticuerpos de conejo, anticuerpos de camello, y similares. Se prefieren secuencias de CDR de anticuerpos de ratón.

En general, es difícil humanizar anticuerpos reteniendo al mismo tiempo las actividades de neutralización y unión de los anticuerpos originales. La presente invención, sin embargo, tuvo éxito en obtener anticuerpos humanizados que tienen las actividades de neutralización y/o unión equivalentes a las de los anticuerpos de ratón originales. Los anticuerpos humanizados son útiles cuando se administran a seres humanos para los fines terapéuticos, debido a que presentan inmunogenicidad reducida en el cuerpo humano.

Los ejemplos preferidos de los anticuerpos humanizados anti-NR10 tal como se da a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo:

(a) anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (H0-VH);

(b) anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (H1-VH);

(c) anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL);

(d) anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (H0-VH) y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL); y

(e) anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.

La región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (H0-VH), la región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 y la región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL) pueden tener una sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos. La sustitución, delección, adición y/o inserción de aminoácidos puede hacerse en cualquiera o ambas de las CDR y FR.

Por tanto, otras realizaciones preferidas del anticuerpo humanizado anti-NR10 tal como se da a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo:

(f) anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (H0-VH);

(g) anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (H1-VH);

(h) anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL);

5 (i) anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (H0-VH), y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL);

10 (j) anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (H1- VH), y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (L0-VL).

15 Sin particular limitación, los anticuerpos de uno cualquiera de (f) a (j) tienen preferiblemente una actividad similar a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (a) a (e).

La sustitución, deleción, adición y/o inserción de aminoácidos no están particularmente limitadas, pero los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente.

Más específicamente, por ejemplo, pueden incluirse las siguientes sustituciones de aminoácidos:

20 Sustitución de Ile en la posición 3 de CDR1 (SEQ ID NO: 9) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Val (SEQ ID NO: 173). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

25 Sustitución de Met en la posición 4 de CDR1 (SEQ ID NO: 9) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Ile (SEQ ID NO: 174). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

30 Sustitución de Met en la posición 4 de CDR1 (SEQ ID NO: 9) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Leu (SEQ ID NO: 175). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

35 Sustitución de Ile en la posición 3 de CDR1 (SEQ ID NO: 9) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Ala (SEQ ID NO: 176). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

40 Sustitución de Leu en la posición 1 de CDR2 (SEQ ID NO: 10) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Glu (SEQ ID NO: 113). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

45 Sustitución de Asn en la posición 3 de CDR2 (SEQ ID NO: 10) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Asp (SEQ ID NO: 114). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

50 Sustitución de Gln en la posición 13 de CDR2 (SEQ ID NO: 10) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Asp (SEQ ID NO: 115). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.

55 Sustitución de Lys en la posición 14 de CDR2 (SEQ ID NO: 10) en la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 ó 112 por Gln (SEQ ID NO: 116). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena pesada en las

ES 2 552 690 T3

- 5 Sustitución de Thr en la posición 2 de CDR1 (SEQ ID NO: 13) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Ser (SEQ ID NO: 192). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 10 Sustitución de Asn en la posición 1 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Asp (SEQ ID NO: 123). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 123 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 15 Sustitución de Lys en la posición 3 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Gln (SEQ ID NO: 124). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 20 Sustitución de Leu en la posición 5 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Glu (SEQ ID NO: 125). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 25 Sustitución de Lys en la posición 7 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Gln (SEQ ID NO: 126). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 30 Sustitución de Lys en la posición 7 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Asp (SEQ ID NO: 127). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 35 Sustitución de Arg en la posición 1 y Asn en la posición 5 de CDR1 (SEQ ID NO: 13) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Gln y Asp, respectivamente (SEQ ID NO: 169). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 se sustituye por CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 40 Sustitución de Lys en la posición 3, Leu en la posición 5 y Lys en la posición 7 de CDR2 (SEQ ID NO: 14) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Gln, Glu y Gln, respectivamente (SEQ ID NO: 170). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 45 Sustitución de Glu en la posición 5 de CDR3 (SEQ ID NO: 15) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Asp (SEQ ID NO: 193). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 se sustituye por CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 193 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 50 Sustitución de Ser en la posición 6 de CDR3 (SEQ ID NO: 15) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Asp (SEQ ID NO: 194). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 se sustituye por CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.
- 55 Sustitución de Thr en la posición 9 de CDR3 (SEQ ID NO: 15) en la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 por Phe (SEQ ID NO: 195). Por tanto, se dan a conocer regiones variables de cadena ligera en las que CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 se sustituye por CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 195 en una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52.

Además, las sustituciones distintas de las descritas anteriormente incluyen una sustitución de Arg en la posición 3 de FR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 por otro aminoácido. El

- aminoácido después de la sustitución no está particularmente limitado; pero ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln. Cuando Arg en la posición 3 en SEQ ID NO: 97 se ha reemplazado por Gln, Ala en la posición 5 puede sustituirse por Ser para producir una secuencia FR2 humana. La secuencia de aminoácidos en la que Arg y Ala en las posiciones 3 y 5 en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 se han reemplazado por Gln y Ser, respectivamente, se muestra en SEQ ID NO: 120. Por tanto, la presente invención proporciona regiones variables de cadena pesada en las que FR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97 se sustituye por FR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 en una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 ó 112.
- Cada una de las sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente puede usarse sola o en combinación con otras sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente. También pueden combinarse con sustituciones de aminoácidos distintas de las descritas anteriormente.
- Los ejemplos específicos de los anticuerpos en los que se han llevado a cabo las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167, anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168, y anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168.
- Además, los ejemplos específicos de las regiones variables de cadena pesada en las que se han llevado a cabo las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, las siguientes regiones variables de cadena pesada:
- (1) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (H17);
 - (2) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 205 (H19);
 - (3) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (H28);
 - (4) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 207 (H30);
 - (5) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (H34);
 - (6) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 209 (H42);
 - (7) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 (H44);
 - (8) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 211 (H46);
 - (9) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212 (H57);
 - (10) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 213 (H71);
 - (11) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 (H78);
 - (12) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 215 (H92);
 - (13) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 (H97); y
 - (14) regiones variables de cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 217 (H98).
- Mientras tanto, los ejemplos específicos de las regiones variables de cadena ligera en las que se han llevado a cabo las sustituciones descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, las siguientes regiones variables de cadena ligera:
- (15) regiones variables de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 (L11);
 - (16) regiones variables de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 219 (L12);
 - (17) regiones variables de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17); y
 - (18) regiones variables de cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221 (L50).
- Además, los ejemplos específicos de los anticuerpos que comprenden las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera descritas anteriormente incluyen, por ejemplo, los siguientes anticuerpos:
- (19) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (3) y la región variable de cadena ligera de (17) (H28L17);
 - (20) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (4) y la región variable de cadena ligera de (17) (H30L17);

(21) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (5) y la región variable de cadena ligera de (17) (H34L17);

(22) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (6) y la región variable de cadena ligera de (17) (H42L17);

5 (23) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (7) y la región variable de cadena ligera de (17) (H44L17);

(24) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (8) y la región variable de cadena ligera de (17) (H46L17);

10 (25) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (9) y la región variable de cadena ligera de (17) (H57L17);

(26) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (10) y la región variable de cadena ligera de (17) (H71L17);

(27) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (11) y la región variable de cadena ligera de (17) (H78L17);

15 (28) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (12) y la región variable de cadena ligera de (17) (H92L17);

(29) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (13) y la región variable de cadena ligera de (18) (H97L50); y

20 (30) anticuerpos que comprenden la región variable de cadena pesada de (14) y la región variable de cadena ligera de (18) (H98L50).

La región constante usada para los anticuerpos humanizados tal como se da a conocer en el presente documento puede ser cualquier región constante derivada de un anticuerpo humano. Los ejemplos preferidos de tales regiones constantes derivadas de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, regiones constantes derivadas de IgG1 o IgG2. Además, también pueden usarse regiones constantes en las que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la región constante derivada de un anticuerpo humano.

25

Las regiones constantes en las que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la región constante derivada de un anticuerpo humano no están particularmente limitadas, e incluyen, por ejemplo, las siguientes regiones constantes:

regiones constantes que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 (M58);

30 regiones constantes que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 (M14); y

regiones constantes que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 (SKSC).

Los ejemplos específicos de las cadenas pesadas o anticuerpos que tienen las regiones constantes descritas anteriormente incluyen, por ejemplo:

35 (1) cadenas pesadas que comprenden una región variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167 y una región constante que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128;

(2) cadenas pesadas en las que CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171 en las cadenas pesadas de (1) se sustituye por CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172;

(3) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (1) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; y

40 (4) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (2) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152.

Más ejemplos específicos de los anticuerpos humanizados anti-NR10 tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo, los siguientes anticuerpos:

45 (k) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (H0-VH + región constante);

(l) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 (H1-VH + región constante);

- (m) anticuerpos que comprenden una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante);
- 5 (n) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (H0-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante); y
- (o) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 (H1-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante).
- 10 La cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (H0-VH + región constante) y la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante) pueden tener una sustitución, delección, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos. La sustitución, delección, adición y/o inserción de aminoácidos puede llevarse a cabo en cualquiera o ambas de las regiones variables y constantes.
- Por tanto, se dan a conocer:
- 15 (p) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (H0-VH + región constante);
- (q) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 (H1-VH + región constante);
- 20 (r) anticuerpos que comprenden una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante);
- (s) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (H0-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante); y
- 25 (t) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130 (H1-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (L0-VL + región constante).
- Sin limitación particular, los anticuerpos de uno cualquiera de (p) a (t) tienen preferiblemente una actividad similar a la de los anticuerpos de uno cualquiera de (k) a (o).
- 35 La sustitución, delección, adición y/o inserción de aminoácidos no están particularmente limitadas, pero los ejemplos específicos de las mismas incluyen, por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente.
- Además, la secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada humanizada descrita anteriormente (SEQ ID NO: 50) se muestra en SEQ ID NO: 49. La secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera humanizada (SEQ ID NO: 52) se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada humanizada (SEQ ID NO: 54) se muestra en SEQ ID NO: 53. La secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera humanizada (SEQ ID NO: 56) se muestra en SEQ ID NO: 55.
- 40
- Además, se dan a conocer anticuerpos que reconocen el mismo epítipo reconocido por los anticuerpos de uno cualquiera de (a) a (t) anteriormente. La unión al mismo epítipo ya se describió anteriormente.
- 45
- Además, se dan a conocer los siguientes anticuerpos:
- (u) anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 151;
- (v) anticuerpos que comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; y
- 50 (w) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (u) y la cadena ligera de (v).
- Además, la presente invención proporciona las siguientes cadenas pesadas y ligeras y anticuerpos:

- (1) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 (H17);
- (2) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 223 (H19);
- (3) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 (H28);
- (4) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225 (H30);
- 5 (5) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226 (H34);
- (6) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227 (H42);
- (7) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228 (H44);
- (8) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (H46);
- (9) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 (H57);
- 10 (10) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 231 (H71);
- (11) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 (H78);
- (12) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233 (H92);
- (13) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 (H97);
- (14) cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235 (H98);
- 15 (15) cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 (L11);
- (16) cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 237 (L12);
- (17) cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17);
- (18) cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (L50);
- (19) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (3) y la cadena ligera de (17) (H28L17);
- 20 (20) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (4) y la cadena ligera de (17) (H30L17);
- (21) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (5) y la cadena ligera de (17) (H34L17);
- (22) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (6) y la cadena ligera de (17) (H42L17);
- (23) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (7) y la cadena ligera de (17) (H44L17);
- (24) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (8) y la cadena ligera de (17) (H46L17);
- 25 (25) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (9) y la cadena ligera de (17) (H57L 17);
- (26) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (10) y la cadena ligera de (17) (H71L17);
- (27) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (11) y la cadena ligera de (17) (H78L17);
- (28) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (12) y la cadena ligera de (17) (H92L 17);
- (29) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (13) y la cadena ligera de (18) (H97L50);
- 30 (30) anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (14) y la cadena ligera de (18) (H98L50);
- (31) cadenas pesadas que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en las cadenas pesadas de uno cualquiera de (1) a (14);
- (32) cadenas ligeras que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en las cadenas ligeras de uno cualquiera de (15) a (18);
- 35 (33) anticuerpos que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos se sustituyen, delecionan, añaden y/o insertan en los anticuerpos de uno cualquiera de (19) a (30); y
- (34) anticuerpos que reconocen el mismo epítipo reconocido por los anticuerpos de uno cualquiera de (19) a (33).
- La sustitución, delección, adición y/o inserción de aminoácidos son tal como se describió anteriormente. También se

describieron anteriormente anticuerpos que reconocen el mismo epítipo reconocido por un anticuerpo.

También se dan a conocer genes que codifican para las regiones variables, cadenas pesadas, cadenas ligeras o anticuerpos de la presente invención.

También se dan a conocer vectores que portan los genes descritos anteriormente.

5 También se dan a conocer células huésped transformadas con los vectores descritos anteriormente.

También se dan a conocer métodos para producir regiones variables, cadenas pesadas, cadenas ligeras o anticuerpos de la presente invención, que comprenden la etapa de cultivar las células huésped descritas anteriormente.

10 Los vectores, las células huésped y el cultivo de células huésped se describen a continuación en el presente documento.

Anticuerpos que reconocen dominios

15 Las realizaciones preferidas del anticuerpo anti-NR10 tal como se da a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos que reconocen el dominio 1 o dominio 2. En la presente invención, dominio 1 se refiere a la región de aminoácidos en las posiciones 21 a 120 (LPAKP a LENIA) en la secuencia de aminoácidos de NR10 humano de SEQ ID NO: 76, donde la numeración de aminoácidos se basa en la secuencia que incluye el péptido señal. Además, tal como se da a conocer en el presente documento, dominio 2 se refiere a la región de aminoácidos en las posiciones 121 a 227 (KTEPP a EEEAP) en la secuencia de aminoácidos de NR10 humano de SEQ ID NO: 76, donde la numeración de aminoácidos se basa en la secuencia que incluye el péptido señal.

20 Tales anticuerpos no están limitados particularmente; sin embargo, en general, tienen una actividad de neutralización, y preferiblemente son anticuerpos humanizados.

Los ejemplos de los anticuerpos preferidos tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos que reconocen el dominio 1. Los anticuerpos que reconocen el dominio 1 tienen una fuerte actividad de neutralización, y por tanto son particularmente útiles como productos farmacéuticos.

Anticuerpos (actividad de neutralización)

25 También se dan a conocer anticuerpos anti-NR10 que tienen una actividad de neutralización.

Tal como se da a conocer en el presente documento, la actividad de neutralización contra NR10 se refiere a una actividad de inhibición de la unión entre NR10 y su ligando IL-31, y preferiblemente una actividad de supresión de una actividad biológica basada en NR10.

30 Pueden seleccionarse anticuerpos que tienen una actividad de neutralización de NR10, por ejemplo, añadiendo anticuerpos candidatos a una línea celular dependiente de IL-31 y observando su efecto de supresión del crecimiento sobre la línea celular. En este método, se determinan anticuerpos que suprimen el crecimiento de la línea celular dependiente de IL-31 como anticuerpos que tienen una actividad de neutralización contra NR10.

Anticuerpos (general)

35 Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento no están limitados en cuanto a su origen, y pueden derivarse de animales tales como seres humanos, ratones y ratas. Además, los anticuerpos pueden ser anticuerpos recombinantes tales como anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados. Tal como se describió anteriormente, los anticuerpos preferidos tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos humanizados.

40 Los anticuerpos quiméricos contienen, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano, y las regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo de un mamífero no humano, tal como ratón. Los anticuerpos quiméricos pueden producirse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, los anticuerpos pueden producirse clonando un gen de anticuerpo a partir de hibridomas, insertándolo en un vector apropiado e introduciendo el constructo en huéspedes (véase, por ejemplo, Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, se sintetizan ADNc de las regiones variables (regiones V) de anticuerpo a partir de ARNm de hibridomas usando transcriptasa inversa. Una vez que se obtienen los ADN que codifican para las regiones V de un anticuerpo de interés, se unen con ADN que codifican para las regiones constantes (regiones C) de un anticuerpo humano deseado. Los constructos resultantes se insertan en vectores de expresión. Alternativamente, los ADN que codifican para las regiones V de anticuerpo pueden insertarse en vectores de expresión que comprenden ADN que codifican para las regiones C de un anticuerpo humano. Los ADN se insertan en vectores de expresión de modo que se expresan bajo la regulación de las regiones reguladoras de la expresión, por ejemplo, potenciadores y promotores. En la siguiente etapa, pueden transformarse células huésped con los vectores de expresión para permitir la expresión de anticuerpos quiméricos.

También se conocen métodos para obtener anticuerpos humanos. Por ejemplo, pueden obtenerse anticuerpos humanos deseados con actividad de unión a antígeno (1) sensibilizando linfocitos humanos con antígenos de interés o células que expresan antígenos de interés *in vitro*; y (2) fusionando los linfocitos sensibilizados con células de mieloma humanas tales como U266 (véase la publicación de solicitud de patente japonesa Kokoku n.º (JP-B) H01-59878 (solicitud de patente japonesa examinada, aprobada publicada para oposición)). Alternativamente, el anticuerpo humano deseado también puede obtenerse inmunizando un animal transgénico que tiene un repertorio completo de genes de anticuerpo con un antígeno deseado (véanse las publicaciones de patente internacional n.ºs WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096 y WO 96/33735).

Además, se conocen técnicas para obtener anticuerpos humanos cribando una biblioteca de fagos con anticuerpos humanos. Por ejemplo, la región variable de un anticuerpo humano se expresa como un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) sobre la superficie de un fago, usando un método de presentación en fago, y los fagos que se unen al antígeno pueden seleccionarse. Analizando los genes de fagos seleccionados, pueden determinarse las secuencias de ADN que codifican para las regiones variables de anticuerpos humanos que se unen al antígeno. Si se identifican las secuencias de ADN de scFv que se unen al antígeno, pueden construirse vectores de expresión apropiados que comprenden estas secuencias para obtener anticuerpos humanos. Tales métodos se conocen bien. Puede hacerse referencia a los documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388, y similares.

Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen no sólo anticuerpos divalentes representados por IgG, sino también anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes representados por IgM y anticuerpos biespecíficos que pueden unirse a diferentes antígenos, siempre que tengan una actividad de neutralización de y/o actividad de unión a NR10. Los anticuerpos multivalentes tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos multivalentes en los que los sitios de unión a antígeno son todos idénticos, y anticuerpos multivalentes en los que todos o algunos de los sitios de unión a antígeno son diferentes. Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento no se limitan a moléculas de anticuerpo de longitud completa, sino que también pueden ser anticuerpos de bajo peso molecular o productos modificados de los mismos, siempre que se unan a la proteína NR10.

Alternativamente, los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden ser anticuerpos de bajo peso molecular. Tales anticuerpos de bajo peso molecular son anticuerpos que incluyen fragmentos de anticuerpo que carecen de algunas porciones de un anticuerpo completo (por ejemplo, IgG completa), y no están particularmente limitados siempre que retengan la actividad de neutralización de y/o unión a NR10. Tal como se da a conocer en el presente documento, los anticuerpos de bajo peso molecular no están particularmente limitados, siempre que contengan una porción de anticuerpos completos. Los anticuerpos de bajo peso molecular contienen preferiblemente una región variable de cadena pesada (VH) o región variable de cadena ligera (VL). Anticuerpos de bajo peso molecular particularmente preferidos contienen tanto VH como VL. Además, los ejemplos preferidos de los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente invención incluyen anticuerpos de bajo peso molecular que contienen CDR de un anticuerpo. Las CDR contenidas en los anticuerpos de bajo peso molecular pueden incluir algunas o las seis CDR de un anticuerpo.

Los anticuerpos de bajo peso molecular tal como se dan a conocer en el presente documento tienen preferiblemente un peso molecular menor que anticuerpos completos. Sin embargo, los anticuerpos de bajo peso molecular pueden formar multímeros, por ejemplo, dímeros, trímeros o tetrámeros, y por tanto sus pesos moleculares pueden ser mayores que los de anticuerpos completos.

Los ejemplos específicos de los fragmentos de anticuerpo incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv. Mientras tanto, los ejemplos específicos de los anticuerpos de bajo peso molecular incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv (Fv de cadena sencilla), diacuerpos y sc(Fv)₂ ((Fv)₂ de cadena sencilla). También se incluyen multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros, tetrámeros y polímeros) de estos anticuerpos en los anticuerpos de bajo peso molecular tal como se dan a conocer en el presente documento.

Pueden obtenerse fragmentos de anticuerpo, por ejemplo, tratando anticuerpos con enzimas para producir fragmentos de anticuerpo. Las enzimas que se sabe que generan fragmentos de anticuerpo incluyen, por ejemplo, papaína, pepsina y plasmina. Alternativamente, puede construirse un gen que codifica para un fragmento de anticuerpo de este tipo, introducirse en un vector de expresión y expresarse en células huésped apropiadas (véase, por ejemplo, Co, M.S. *et al.*, *J. Immunol.* (1994)152, 2968-2976; Better, M. & Horwitz, A. H. *Methods in Enzymology* (1989)178, 476-496; Plueckthun, A. & Skerra, A. *Methods in Enzymology* (1989)178, 476-496; Lamoyi, E., *Methods in Enzymology* (1989)121, 652-663; Trousseau, J. *et al.*, *Methods in Enzymology* (1989)121, 663-669; Bird, R. E. *et al.*, *TIBTECH* (1991)9, 132-137).

Las enzimas digestivas escinden un sitio específico de un fragmento de anticuerpo, produciendo fragmentos de anticuerpo de estructuras específicas mostradas más adelante. Pueden aplicarse técnicas de ingeniería genética a tales fragmentos de anticuerpo obtenidos enzimáticamente para delecionar una porción arbitraria del anticuerpo.

Fragmentos de anticuerpo obtenidos usando las enzimas digestivas descritas anteriormente son las siguientes:

Digestión con papaína: F(ab)₂ o Fab

Digestión con pepsina: F(ab')₂ o Fab'

Digestión con plasmina: Facb

5 Los anticuerpos de bajo peso molecular tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen fragmentos de anticuerpo que carecen de una región arbitraria, siempre que tengan una actividad de neutralización de y/o actividad de unión a NR10.

10 "Diacuerpo" se refiere a un fragmento de anticuerpo bivalente construido mediante fusión génica (Holliger P *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); documento EP 404,097; documento WO 93/11161, etc.). Los diacuerpos son dímeros compuestos por dos cadenas polipeptídicas. En cada una de las cadenas polipeptídicas que forman un dímero, se unen habitualmente una VL y una VH mediante un ligador en la misma cadena. En general, el ligador en un diacuerpo es suficientemente corto como para que la VL y VH no puedan unirse entre sí. Específicamente, el número de residuos de aminoácido que constituyen el ligador es, por ejemplo, de aproximadamente cinco residuos. Por tanto, la VL y VH codificadas en el mismo polipéptido no pueden formar un fragmento de región variable de cadena sencilla, y formarán un dímero con otro fragmento de región variable de cadena sencilla. Como resultado, el diacuerpo tiene dos sitios de unión a antígeno.

20 Los anticuerpos scFv son polipéptidos de cadena sencilla producidos uniendo una región variable de cadena pesada ([VH]) y una región variable de cadena ligera ([VL]) por medio de un ligador o similar (Huston, J. S. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883; Pluckthun "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" vol. 113, eds., Resenbug y Moore, Springer Verlag, Nueva York, págs. 269-315, (1994)). La región V de cadena H y la región V de cadena L de scFv pueden derivarse de cualquier anticuerpo descrito en el presente documento. El ligador polipeptídico para unir las regiones V no está particularmente limitado. Por ejemplo, puede usarse como ligador un péptido de cadena sencilla arbitrario que contiene de aproximadamente tres a 25 residuos. Específicamente, es posible usar los ligadores peptídicos o similares descritos más adelante.

25 Las regiones V de ambas cadenas pueden unirse, por ejemplo, mediante PCR tal como se describió anteriormente. En primer lugar, entre los siguientes ADN, se usa un ADN que codifica para una secuencia de aminoácidos parcial deseada o completa como molde para unir las regiones V mediante PCR: secuencia de ADN que codifica para una cadena H o región V de cadena H de un anticuerpo, y secuencia de ADN que codifica para una cadena L o región V de cadena L de un anticuerpo.

30 Los ADN que codifican para las regiones V de cadena H y cadena L se amplifican mediante PCR usando un par de cebadores que tienen secuencias correspondientes a las de ambos extremos del ADN que va a amplificarse. Entonces, se prepara un ADN que codifica para la parte de ligador peptídico. El ADN que codifica para el ligador peptídico también puede sintetizarse mediante PCR. En este caso, se añaden secuencias de nucleótidos que pueden ligarse a los productos de amplificación de regiones V sintetizadas por separado al extremo 5' de los cebadores que van a usarse. Entonces, se lleva a cabo PCR usando cada ADN de [ADN de región V de cadena H] [ADN de ligador peptídico] - [ADN de región V de cadena L], y cebadores de PCR de ensamblaje.

40 Los cebadores de PCR de ensamblaje están compuestos por una combinación de un cebador que se aparea al extremo 5' del [ADN de región V de cadena H] y un cebador que se aparea al extremo 3' del [ADN de región V de cadena L]. En otras palabras, los cebadores de PCR de ensamblaje son un conjunto de cebadores que pueden usarse para amplificar ADN que codifica para la secuencia de longitud completa de scFv que va a sintetizarse. Mientras tanto, se han añadido secuencias de nucleótidos que pueden ligarse a los ADN de región V al [ADN de ligador peptídico]. Por tanto, estos ADN se unen entre sí, y entonces se genera en última instancia el scFv completo como un producto de amplificación mediante los cebadores de PCR de ensamblaje. Una vez generados los ADN que codifican para scFv, pueden obtenerse vectores de expresión que portan estos ADN y células recombinantes transformadas con estos vectores de expresión mediante métodos convencionales. Además, el scFv puede obtenerse cultivando las células recombinantes resultantes para expresar los ADN que codifican para scFv.

45 El orden de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera que van a unirse entre sí no está particularmente limitado, y pueden disponerse en cualquier orden. Se enumeran a continuación ejemplos de la disposición.

[VH] ligador [VL]

50 [VL] ligador [VH]

sc(Fv)₂ es un anticuerpo de bajo peso molecular de cadena sencilla producido mediante la unión de dos VH y dos VL usando ligadores y similares (Hudson *et al.*, J Immunol. Methods 1999; 231: 177-189). Por ejemplo, sc(Fv)₂ puede producirse mediante la unión de scFv por medio de un ligador.

55 Se prefieren anticuerpos en los que dos VH y dos VL se disponen en el orden de VH-VL-VH-VL ([VH] ligador [VL] ligador [VH] ligador [VL]) a partir del extremo N-terminal del polipéptido de cadena sencilla. Sin embargo, el orden de

las dos VH y dos VL no se limita a la disposición anterior, y pueden disponerse en cualquier orden. Se enumeran ejemplos de la disposición a continuación:

[VL] ligador [VH] ligador [VH] ligador [VL]

[VH] ligador [VL] ligador [VL] ligador [VH]

5 [VH] ligador [VH] ligador [VL] ligador [VL]

[VL] ligador [VL] ligador [VH] ligador [VH]

[VL] ligador [VH] ligador [VL] ligador [VH]

10 La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera en un anticuerpo de bajo peso molecular puede contener una sustitución, delección, adición y/o inserción. Además, la región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera también pueden carecer de algunas porciones o tener adiciones de otros polipéptidos, siempre que tengan una capacidad de unión a antígeno cuando se unen entre sí. Alternativamente, las regiones variables pueden quimerizarse o humanizarse.

15 En la presente invención, los ligadores que se unen a las regiones variables del anticuerpo incluyen ligadores peptídicos arbitrarios que pueden introducirse usando ingeniería genética, o ligadores sintéticos tales como los dados a conocer en Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996.

20 Los ligadores preferidos tal como se dan a conocer en el presente documento son ligadores peptídicos. Las longitudes de los ligadores peptídicos no están particularmente limitadas y los expertos en la técnica pueden seleccionar apropiadamente las longitudes dependiendo del fin. Longitudes típicas son una de 100 aminoácidos, preferiblemente de 3 a 50 aminoácidos, más preferiblemente de 5 a 30 aminoácidos, y de manera particularmente preferible de 12 a 18 aminoácidos (por ejemplo, 15 aminoácidos).

Las secuencias de aminoácidos de tales ligadores peptídicos incluyen, por ejemplo:

Ser;

Gly-Ser;

Gly-Gly-Ser;

25 Ser-Gly-Gly;

Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 82);

Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 83);

Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 84);

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 85);

30 Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Set (SEQ ID NO: 86);

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 87);

Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 88);

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 89);

(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 84))_n; y (Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 85))_n,

35 en las que n es un número entero de 1 o mayor.

La secuencia de aminoácidos del ligador peptídico puede seleccionarse apropiadamente por los expertos en la técnica dependiendo del fin. Por ejemplo, la "n" mencionada anteriormente, que determina la longitud del ligador peptídico, es habitualmente de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 y más preferiblemente 1 ó 2.

40 Los ligadores sintéticos (agentes de reticulación químicos) incluyen agentes de reticulación que se usan de manera rutinaria para reticular péptidos, por ejemplo, N-hidroxisuccinimida (NHS), suberato de disuccinimidilo (DSS), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS3), ditiobis(propionato de succinimidilo) (DSP), ditiobis(propionato de sulfosuccinimidilo) (DTSSP), etilenglicol-bis(succinato de succinimidilo) (EGS), etilenglicol-bis(succinato de sulfosuccinimidilo) (sulfo-EGS), tartrato de disuccinimidilo (DST), tartrato de disulfosuccinimidilo (sulfo-DST), bis[2-(succinimidoxicarbonilo)etil]sulfona (BSOCOES) y bis[2-(sulfosuccinimidoxicarbonilo)etil]sulfona (sulfo-BSOCOES). Estos agentes de reticulación están disponibles comercialmente.

45

Cuando se unen cuatro regiones variables de anticuerpo, se requieren habitualmente tres ligadores. Tales ligadores múltiples pueden ser iguales o diferentes.

Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento incluyen anticuerpos en los que uno o más residuos de aminoácido se han añadido a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de la presente invención. Además, se incluyen en la presente invención proteínas de fusión que resultan de una fusión entre uno de los anticuerpos anteriores y un segundo péptido o proteína. Las proteínas de fusión pueden prepararse ligando un polinucleótido que codifica para un anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento y un polinucleótido que codifica para un segundo péptido o polipéptido en marco, insertando esto en un vector de expresión, y expresando el constructo de fusión en un huésped. Algunas técnicas conocidas por los expertos en la técnica están disponibles para este fin. El péptido o polipéptido compañero que va a fusionarse con un anticuerpo de la presente invención puede ser un péptido conocido, por ejemplo, FLAG (Hopp, T. P. *et al.*, *BioTechnology* 6, 1204-1210 (1988)), 6x His que consiste en seis residuos de His (histidina), 10x His, hemaglutinina de influenza (HA), fragmento c-myc humano, fragmento GP de VSV, fragmento p18HIV, etiqueta de T7, etiqueta de VHS, etiqueta E, fragmento de antígeno T de SV40, etiqueta Ick, fragmento de α -tubulina, etiqueta B, fragmento de proteína C. Otros polipéptidos compañeros que van a fusionarse con los anticuerpos de la presente invención incluyen, por ejemplo, GST (glutación-S-transferasa), HA (hemaglutinina de influenza), región constante de inmunoglobulina, β -galactosidasa y MBP (proteína de unión a maltosa). Puede fusionarse un polinucleótido que codifica para uno de estos péptidos o polipéptidos disponibles comercialmente con un polinucleótido que codifica para un anticuerpo tal como se da a conocer en el presente documento. El polipéptido de fusión puede prepararse expresando el constructo de fusión.

Además, los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden ser anticuerpos conjugados que se unen a cualquiera de diversas moléculas incluyendo sustancias poliméricas tales como polietilenglicol (PEG) y ácido hialurónico, sustancias radiactivas, sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, enzimas y toxinas. Tales anticuerpos conjugados pueden obtenerse modificando químicamente los anticuerpos obtenidos. Se han establecido en este campo métodos para modificar anticuerpos (por ejemplo, documentos US 5057313 y US 5156840). Los "anticuerpos" de la presente invención también incluyen tales anticuerpos conjugados.

Además, los anticuerpos usados en la presente divulgación pueden ser anticuerpos biespecíficos. El anticuerpo biespecífico se refiere a un anticuerpo que tiene regiones variables que reconocen diferentes epítomos en la misma molécula de anticuerpo. Tal como se da a conocer en el presente documento, los anticuerpos biespecíficos pueden reconocer diferentes epítomos en una molécula de NR10, o reconocer NR10 con un sitio de unión a antígeno y una sustancia diferente con el otro sitio de unión a antígeno.

Se conocen métodos para producir anticuerpos biespecíficos. Pueden prepararse anticuerpos biespecíficos, por ejemplo, uniendo dos anticuerpos que reconocen diferentes antígenos. Los anticuerpos que van a unirse entre sí pueden ser la mitad de una molécula cada una de las cuales contiene una cadena H y una cadena L, o un cuarto de una molécula que consiste sólo en una cadena H. Alternativamente, pueden fusionarse hibridomas que producen diferentes anticuerpos monoclonales para producir una célula fusionada que produce anticuerpos biespecíficos. Además, pueden producirse anticuerpos biespecíficos mediante técnicas de ingeniería genética.

Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden diferir en la secuencia de aminoácidos, el peso molecular, el punto isoeléctrico, la presencia/ausencia de cadenas de azúcar y la conformación dependiendo de la célula o el huésped que produce el anticuerpo o el método de purificación tal como se describe a continuación. Sin embargo, se incluye un anticuerpo resultante en la presente divulgación, siempre que sea funcionalmente equivalente a un anticuerpo de la presente invención. Por ejemplo, cuando un anticuerpo de la presente invención se expresa en células procariotas, por ejemplo *E. coli*, se añade un residuo de metionina al extremo N-terminal de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo original. Tales anticuerpos se incluyen en la presente divulgación.

Producción de anticuerpos

Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales. Tales anticuerpos monoclonales que tienen actividad de neutralización de y/o unión a NR10 pueden obtenerse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento: se preparan anticuerpos anti-NR10 monoclonales usando como antígeno NR10 o un fragmento del mismo que se deriva de un mamífero tal como ser humano o ratón mediante métodos conocidos, y entonces se seleccionan anticuerpos que tienen actividad de neutralización de y/o unión a NR10 a partir de los anticuerpos anti-NR10 monoclonales así obtenidos. Específicamente, se usan un antígeno deseado o células que expresan el antígeno deseado como antígeno de sensibilización para la inmunización según métodos de inmunización convencionales. Pueden prepararse anticuerpos anti-NR10 monoclonales fusionando las células inmunitarias obtenidas con células parentales conocidas usando métodos de fusión celular convencionales, y examinándolas para detectar células que producen anticuerpos monoclonales (hibridomas) mediante métodos de examen convencionales. Los animales que van a inmunizarse incluyen, por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, ovejas, monos, cabras, asnos, vacas, caballos y cerdos. El antígeno puede prepararse usando la secuencia génica de NR10 conocida según métodos conocidos, por ejemplo, mediante métodos que usan baculovirus (por ejemplo, documento WO 98/46777).

Pueden prepararse hibridomas, por ejemplo, según el método de Milstein *et al.* (Kohler, G. y Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73: 3-46) o similares. Cuando la inmunogenicidad de un antígeno es baja, la inmunización puede realizarse tras unir antígeno a una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina.

5 Las realizaciones de los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento que tienen una actividad de unión a y/o actividad de neutralización contra NR10 incluyen anticuerpos monoclonales que tienen una actividad de unión a y/o neutralización contra NR10 humano. Los antígenos usados para preparar anticuerpos monoclonales, que tienen una actividad de unión a y/o neutralización contra NR10 no están particularmente limitados, siempre que permitan la preparación de anticuerpos que tienen una actividad de unión a y/o actividad de neutralización contra NR10 humano. Por ejemplo, se sabe que hay varias variantes de NR10 humano, y puede usarse cualquier variante como inmunógeno siempre que permita la preparación de anticuerpos que tiene una actividad de unión a y/o actividad de neutralización contra NR10 humano. Alternativamente, en la misma condición, un fragmento peptídico de NR10 o una proteína en la que se han introducido mutaciones artificiales en la secuencia de NR10 natural puede usarse como inmunógeno. NR10.3 humano es uno de los inmunógenos preferidos en la preparación de anticuerpos que tienen una actividad de unión a y/o neutralización de NR10 en la presente invención.

10 Además, la actividad de unión a y/o neutralización de anticuerpo contra NR10 puede medirse, por ejemplo, observando el efecto de supresión del crecimiento de la línea celular dependiente de IL-31 tal como se describe en los ejemplos.

Mientras tanto, también pueden obtenerse anticuerpos monoclonales mediante inmunización con ADN. La inmunización con ADN es un método en el que se administra al animal un ADN de vector construido de manera que pueda expresarse el gen que codifica para una proteína antigénica en un animal que va a inmunizarse, y el inmunógeno se expresa dentro del cuerpo del animal para proporcionar inmunoestimulación. En comparación con métodos de inmunización comunes basados en la administración de antígenos proteicos, se espera que la inmunización con ADN sea ventajosa porque:

- permite la inmunoestimulación al mismo tiempo que se retiene la estructura de una proteína de membrana; y
- no es necesario purificar el inmunógeno.

Por otro lado, es difícil combinar la inmunización con ADN con un medio de inmunoestimulación tal como un adyuvante.

30 Con el fin de obtener un anticuerpo monoclonal mediante inmunización con ADN, en primer lugar, se administra ADN que codifica para NR10 a un animal que va a inmunizarse. El ADN que codifica para NR10 puede sintetizarse mediante métodos conocidos tales como PCR. El ADN resultante se inserta en un vector de expresión apropiado, y se administra al animal que va a inmunizarse. Los vectores de expresión que pueden usarse incluyen vectores de expresión disponibles comercialmente tales como pcDNA3.1. El vector puede administrarse al organismo vivo mediante métodos convencionales. Por ejemplo, la inmunización con ADN puede llevarse a cabo introduciendo partículas de oro recubiertas con el vector de expresión en células mediante una pistola génica. El refuerzo usando células que expresan NR10 tras la inmunización con ADN es un método preferido para producir un anticuerpo monoclonal.

Una vez se ha inmunizado el mamífero tal como se describió anteriormente y se ha confirmado que el nivel en suero de un anticuerpo deseado aumenta, se recogen células inmunitarias del mamífero y se someten a fusión celular. Células inmunitarias preferidas son células de bazo en particular.

40 Se usan células de mieloma de mamífero para la fusión con las células inmunitarias anteriores. Se prefiere que las células de mieloma tengan marcadores de selección apropiados para su examen. El marcador de selección se refiere a un fenotipo que permite (o no permite) la supervivencia en condiciones de cultivo particulares. Los marcadores de selección conocidos incluyen deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (a continuación en el presente documento abreviada como "deficiencia de HGPRT") y deficiencia de timidina cinasa (a continuación en el presente documento abreviada como "deficiencia de TK"). Células deficientes en HGPRT o TK presentan sensibilidad a hipoxantina-aminopterina-timidina (a continuación en el presente documento abreviada como "sensibilidad a HAT"). En medio de selección con HAT, las células sensibles a HAT no pueden sintetizar ADN y por tanto morirán. Sin embargo, cuando se fusionan con células normales, pueden seguir sintetizando ADN por medio de la ruta salvaje de las células normales y por tanto pueden crecer incluso en medio de selección con HAT.

50 Pueden seleccionarse células deficientes en HGPRT o TK usando un medio que contiene 6-tioguanina, 8-azaguanina (a continuación en el presente documento abreviada como "8AG") o 5'-bromodesoxiuridina. Mientras que las células normales mueren debido a la incorporación de estos análogos de pirimidina al ADN, las células que carecen de estas enzimas pueden sobrevivir en el medio de selección debido a que no pueden incorporar estos análogos de pirimidina. Otro marcador de selección denominado resistencia a G418 confiere resistencia a antibióticos de 2-desoxiestreptamina (análogos de gentamicina) debido al gen de resistencia a neomicina. Se conocen diversas células de mieloma adecuadas para la fusión celular.

La fusión celular entre células inmunitarias y células de mieloma puede llevarse a cabo esencialmente según

métodos conocidos, por ejemplo, el método de Kohler y Milstein (Kohler. G. y Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73, 3-46).

Más específicamente, la fusión celular puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un medio de cultivo común en presencia de un agente que promueve la fusión celular. El agente que promueve la fusión incluye, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) y virus Sendai (HVJ). Si se requiere, también puede añadirse un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido para mejorar la eficacia de fusión.

Las células inmunitarias y las células de mieloma pueden usarse a una razón determinada arbitraria. Por ejemplo, la razón de células inmunitarias con respecto a células de mieloma es preferiblemente de desde 1 hasta 10. Los medios de cultivo que van a usarse para la fusión celular incluyen, por ejemplo, medios que son adecuados para el crecimiento celular de la línea celular de mieloma, tal como RPMI 1640 y MEM, y otros medios de cultivo comunes usados para este tipo de cultivo celular. Además, los medios de cultivo también pueden complementarse con complemento de suero tal como suero de ternero fetal (FCS).

Se mezclan bien cantidades predeterminadas de células inmunitarias y células de mieloma en el medio de cultivo, y entonces se mezclan con una disolución de PEG precalentada hasta 37°C para producir células fusionadas (hibridomas). En el método de fusión celular, por ejemplo, puede añadirse PEG con peso molecular medio de aproximadamente 1.000-6.000 a las células normalmente a una concentración del 30% al 60% (p/v). Entonces, se repiten la adición sucesiva del medio de cultivo apropiado enumerado anteriormente y la eliminación del sobrenadante mediante centrifugación para eliminar el agente de fusión celular y similar, que no son favorables para el crecimiento de hibridomas.

Los hibridomas resultantes pueden examinarse usando un medio de selección según el marcador de selección que presentan las células de mieloma usadas en la fusión celular. Por ejemplo, células deficientes en HGPRT o TK pueden examinarse cultivándolas en un medio con HAT (un medio que contienen hipoxantina, aminopterina y timidina). Específicamente, cuando se usan células de mieloma sensibles a HAT en la fusión celular, pueden hacerse crecer selectivamente en el medio con HAT células fusionadas de manera satisfactoria con células normales. El cultivo celular usando el medio con HAT anterior se continúa durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que todas las células excepto los hibridomas deseados (células no fusionadas) mueran. Específicamente, en general, los hibridomas deseados pueden seleccionarse cultivando las células durante de varios días a varias semanas. Entonces, pueden llevarse a cabo el examen y la clonación individual de hibridomas que producen un anticuerpo de interés realizando métodos de dilución limitante habituales. Alternativamente, pueden prepararse anticuerpos que reconocen NR10 mediante el método descrito en el documento WO 03/104453.

El examen y la clonación individual de un anticuerpo de interés pueden llevarse a cabo adecuadamente mediante métodos de examen conocidos basados en la reacción antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, un antígeno se une a un portador tal como perlas hechas de poliestireno o similares y placas de microtitulación de 96 pocillos disponibles comercialmente, y entonces se hacen reaccionar con el sobrenadante de cultivo del hibridoma. A continuación, el portador se lava y entonces se hace reaccionar con un anticuerpo secundario marcado enzimáticamente o similar. Cuando el sobrenadante de cultivo contiene un anticuerpo de interés reactivo frente al antígeno de sensibilización, el anticuerpo secundario se une al portador por medio de este anticuerpo. Finalmente, el anticuerpo secundario unido al portador se detecta para determinar si el sobrenadante de cultivo contiene el anticuerpo de interés. Pueden clonarse hibridomas que producen un anticuerpo deseado que puede unirse al antígeno mediante el método de dilución limitante o similar. No sólo el antígeno usado para la inmunización sino también una proteína NR10 sustancialmente equivalente al mismo pueden usarse preferiblemente como antígeno para este fin. Por ejemplo, puede usarse como antígeno una línea celular que expresa NR10, el dominio extracelular de NR10 o un oligopéptido compuesto por una secuencia de aminoácidos parcial que constituye el dominio.

Además del método descrito anteriormente para preparar hibridomas a través de la inmunización de un animal no humano con un antígeno, también pueden obtenerse anticuerpos de interés sensibilizando linfocitos humanos con un antígeno. Específicamente, en primer lugar, se sensibilizan linfocitos humanos con una proteína NR10 *in vitro*. Entonces, los linfocitos sensibilizados se fusionan con un compañero de fusión apropiado. Por ejemplo, pueden usarse células de mieloma derivadas de ser humano con la capacidad para dividirse permanentemente como compañero de fusión (véase la publicación de solicitud de patente japonesa Kokoku n.º (JP-B) H1-59878 (solicitud de patente japonesa examinada, aprobada publicada para oposición). Anticuerpos obtenidos mediante este método son anticuerpos humanos que tienen una actividad de unión a la proteína NR10.

La secuencia de nucleótidos que codifica para un anticuerpo anti-NR10 obtenido mediante el método descrito anteriormente o similar, y su secuencia de aminoácidos pueden obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los aminoácidos contenidos en las secuencias de aminoácidos descritas en la presente invención pueden experimentar modificación postraducciona (por ejemplo, la modificación de la glutamina N-terminal para dar ácido piroglutámico mediante piroglutamilación la conocen bien los expertos en la técnica). Por supuesto, tales secuencias con aminoácidos modificados postraduccionalmente también se incluyen en las secuencias de aminoácidos descritas en la presente invención.

Basándose en la secuencia obtenida del anticuerpo anti-NR10, el anticuerpo anti-NR10 puede prepararse, por

ejemplo, mediante técnicas de recombinación genética conocidas por los expertos en la técnica. Específicamente, puede construirse un polinucleótido que codifica para un anticuerpo basándose en la secuencia del anticuerpo que reconoce a NR10, insertarse en un vector de expresión y luego expresarse en células huésped apropiadas (véanse por ejemplo, Co, M. S. *et al.*, *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. y Skerra, A., *Methods Enzymol.* (1989) 178,497-515; Lamoyi, E., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 652-663; Rousseaux, J. *et al.*, *Methods Enzymol.* (1986) 121, 663-669; Bird, R. E. y Walquer, B. W., *Trends Biotechnol.* (1991) 9,132-137).

Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript y pCR-Script. Alternativamente, cuando el objetivo es subclonar y cortar ADNc, los vectores incluyen, por ejemplo, pGEM-T, pDIRECT y pT7, además de los vectores descritos anteriormente. Los vectores de expresión son particularmente útiles cuando se usan vectores para producir los anticuerpos de la presente invención. Por ejemplo, cuando el objetivo es la expresión en *E. coli* tal como JM109, DH5 α , HB101 y XL1-Blue, los vectores de expresión no sólo tienen las características descritas anteriormente que permiten la amplificación del vector en *E. coli*, sino que también pueden portar un promotor que permite la expresión eficaz en *E. coli*, por ejemplo, promotor de lacZ (Ward *et al.*, *Nature* (1989) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), promotor de araB (Better *et al.*, *Science* (1988) 240, 1041-1043), promotor de T7 o similar. Tales vectores incluyen pGEX-5X-1 (Pharmacia), "sistema QIAexpress" (Qiagen), pEGFP o pET (en este caso, el huésped es preferiblemente BL21 que expresa ARN polimerasa de T7) además de los vectores descritos anteriormente.

Los vectores pueden contener secuencias señal para la secreción de anticuerpos. Como secuencia señal para la secreción de anticuerpos, puede usarse una secuencia señal pelB (Lei, S. P. *et al.* *J. Bacteriol.* (1987) 169, 4379) cuando se secreta una proteína al periplasma de *E. coli*. El vector puede introducirse en células huésped mediante métodos de cloruro de calcio o de electroporación, por ejemplo.

Además de los vectores para *E. coli*, los vectores para producir los anticuerpos de la presente invención incluyen vectores de expresión de mamíferos (por ejemplo, pcDNA3 (Invitrogen), pEF-BOS (Nucleic Acids. Res. 1990, 18(17), p5322), pEF y pCDM8), vectores de expresión derivados de células de insecto (por ejemplo, el "sistema de expresión de baculovirus Bac-to-BAC" (Gibco-BRL) y pBacPAK8), vectores de expresión derivados de plantas (por ejemplo, pMH1 y pMH2), vectores de expresión derivados de virus animales (por ejemplo, pHSV, pMV y pAdexLcw), vectores de expresión retrovirales (por ejemplo, pZIPneo), vectores de expresión de levaduras (por ejemplo, "kit de expresión en *Pichia*" (Invitrogen), pNV11 y SP-Q01), y vectores de expresión de *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pPL608 y pKTH50), por ejemplo.

Cuando el objetivo es la expresión en células animales tales como células CHO, COS y NIH3T3, los vectores deben tener un promotor esencial para la expresión en células, por ejemplo, promotor de SV40 (Mulligan *et al.*, *Nature* (1979) 277, 108), promotor de LTR de VLMM; promotor de EF1 α (Mizushima *et al.*, *Nucleic Acids Res.* (1990) 18, 5322) y promotor de CMV, y más preferiblemente tienen un gen para seleccionar células transformadas (por ejemplo, un gen de resistencia a fármaco que permite la evaluación usando un agente (neomicina, G418, o similar). Los vectores con tales características incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBKCMV, pOPRSV y pOP13, por ejemplo.

Además, el siguiente método puede usarse para la expresión génica estable y la amplificación génica en células: se introduce en células CHO deficientes en una ruta de síntesis de ácido nucleico un vector (por ejemplo, pSV2-dhfr (Molecular Cloning 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) que porta un gen de DHFR que compensa la deficiencia, y el vector se amplifica usando metotrexato (MTX). Alternativamente, el siguiente método puede usarse para la expresión génica transitoria: Se transforman células COS con un gen que expresa antígeno T de SV40 en su cromosoma con un vector (pcD y similar) con un origen de replicación de SV40. También pueden usarse orígenes de replicación derivados de poliovirus, adenovirus, virus del papiloma bovino (VPB), y similares. Para amplificar el número de copias del gen en células huésped, los vectores de expresión pueden portar adicionalmente marcadores de selección tales como gen de aminoglicósido transferasa (APH), gen de timidina cinasa (TK), gen de xantina-guanina fosforribosiltransferasa (Ecogpt) de *E. coli* y gen de dihidrofolato reductasa (dhfr).

Por tanto, se dan a conocer métodos para producir los polipéptidos de la presente invención o polipéptidos codificados por genes que codifican para los polipéptidos de la presente invención, que comprenden la etapa de cultivar células huésped que contienen un vector en el que se ha introducido un polinucleótido que codifica para el polipéptido de la presente invención.

Más específicamente, se dan a conocer métodos para producir los polipéptidos de la presente invención, que comprenden las etapas de: (a) cultivar una célula huésped que contiene un vector en el que se ha introducido un gen que codifica para el polipéptido de la presente invención; y (b) obtener el polipéptido codificado por el gen.

Los anticuerpos tal como se dan a conocer en el presente documento obtenidos mediante los métodos descritos anteriormente pueden aislarse del interior de células huésped o del exterior de las células (el medio, o similar), y purificarse hasta la homogeneidad. Los anticuerpos pueden aislarse y purificarse mediante métodos usados de manera rutinaria para aislar y purificar anticuerpos, y el tipo de método no está limitado. Por ejemplo, los anticuerpos pueden aislarse y purificarse seleccionando y combinando apropiadamente cromatografía en columna, filtración,

ultrafiltración, precipitación con sales, precipitación con disolvente, extracción con disolvente, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, isoelectroenfoque, diálisis, recristalización, y similares.

5 Las cromatografías incluyen, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak *et al.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Los métodos cromatográficos descritos anteriormente pueden realizarse usando cromatografía de líquidos, por ejemplo, HPLC y FPLC. Las columnas que pueden usarse para la cromatografía de afinidad incluyen columnas de proteína A y columnas de proteína G. Las columnas que usan proteína A incluyen, por ejemplo, Hiper D, POROS y Sepharose FF (GE Amersham Biosciences). Se dan a conocer anticuerpos que se purifican altamente usando estos métodos de purificación.

15 La actividad de unión a NR10 de los anticuerpos obtenidos puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los métodos para determinar la actividad de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen, por ejemplo, ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), EIA (inmunoensayo enzimático), RIA (radioinmunoensayo) y método de anticuerpos fluorescentes. Por ejemplo, cuando se usa inmunoensayo enzimático, se añaden muestras que contienen anticuerpos, tales como anticuerpos purificados y sobrenadantes de cultivo de células que producen anticuerpos, a placas recubiertas con antígeno. Se añade un anticuerpo secundario marcado con una enzima, tal como fosfatasa alcalina, y se incuban las placas. Tras lavar, se añade un sustrato enzimático, tal como fosfato de p-nitrofenilo, y se mide la absorbancia para evaluar la actividad de unión a antígeno.

20 Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo mencionado anteriormente como principio activo. Además, la presente invención proporciona agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias que comprenden el anticuerpo mencionado anteriormente como principio activo.

25 En la presente invención, enfermedad inflamatoria se refiere a enfermedades con características patológicas implicadas en reacciones citológicas e histológicas que se producen en vasos sanguíneos afectados y tejidos adyacentes en respuesta a una lesión o estimulación anómala provocada por agentes físicos, químicos o biológicos (Stedman's Medical Dictionary, 5ª Ed., MEDICAL VIEW CO., 2005). Generalmente, las enfermedades inflamatorias incluyen, dermatitis (dermatitis atópica, dermatitis crónica, y similares), enfermedades inflamatorias del intestino (colitis y similar), asma, artritis (artritis reumatoide, osteoartritis, y similares), bronquitis, enfermedades autoinmunitarias Th2, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, EICH crónica, enfermedad de Crohn, espondilitis deformante, lumbalgia, gota, inflamación tras cirugía o lesión, hinchazón, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis (esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica, y similares), hepatitis B, hepatitis C, arteriosclerosis y prurito.

35 Los ejemplos preferidos de enfermedades inflamatorias que son objetos de la presente invención incluyen dermatitis atópica, dermatitis crónica, reumatismo, osteoartritis, asma crónica y prurito.

40 La expresión "comprende(n) un anticuerpo anti-NR10 como principio activo" significa que comprende un anticuerpo anti-NR10 como al menos uno de los principios activos, y no limita la proporción del anticuerpo. Además, los agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias en la presente invención pueden comprender también, en combinación con el anticuerpo anti-NR10 mencionado anteriormente, otros componentes que potencian el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Los agentes terapéuticos de la presente invención también pueden usarse para fines preventivos.

45 El anticuerpo anti-NR10 de la presente invención puede prepararse como formulaciones según métodos convencionales (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, última edición, Mark Publishing Company, Easton, EE.UU.). Adicionalmente, pueden contener portadores y/o aditivos farmacéuticamente aceptables si es necesario. Por ejemplo, pueden contener tensioactivos (por ejemplo, PEG y Tween), excipientes, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes tamponantes (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico y otros ácidos orgánicos), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), agentes de suspensión, agentes de isotonización, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, promotores de la fluidez y correctores. Sin embargo, sin limitación a estos, los agentes para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias de la presente invención pueden contener otros portadores usados comúnmente. Tales portadores incluyen específicamente ácido silícico anhidro ligero, lactosa, celulosa cristalina, manitol, almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(aminoacetato de vinilacetaldietilo), polivinilpirrolidona, gelatina, triglicérido de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 60, sacarosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz y sal inorgánica. Los agentes también pueden
55 contener otros polipéptidos de bajo peso molecular, proteínas tales como albúmina sérica, gelatina e inmunoglobulina, y aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina y lisina. Cuando el anticuerpo anti-NR10 se prepara como una disolución acuosa para inyección, el anticuerpo anti-NR10 puede disolverse en una disolución isotónica que contiene, por ejemplo, solución salina fisiológica, dextrosa u otros adyuvantes. Los

adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro de sodio. Además, pueden usarse simultáneamente agentes de solubilización apropiados, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilenglicoles y PEG) y detergentes no iónicos (polisorbato 80 y HCO-50).

5 Si es necesario, pueden encapsularse anticuerpos anti-NR10 en microcápsulas (microcápsulas hechas de hidroximetilcelulosa, gelatina, poli(metacrilato de metilo), y similares), y prepararse para dar componentes de sistemas de administración de fármacos coloidales (liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) (por ejemplo, véase "Remington's Pharmaceutical Science 16ª edición" &, Oslo Ed. (1980)). Además, se conocen métodos para preparar fármacos de liberación sostenida, y estos pueden aplicarse para anticuerpos anti-NR10 (Langer *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. (1981) 15, 167-277; Langer, Chem. Tech. (1982) 12, 98-105; patente estadounidense n.º 3.773.919; solicitud de patente europea (EP) n.º 58.481; Sidman *et al.*, Biopolimers (1983) 22, 47-56; documento EP 133.988).

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse o bien por vía oral o bien por vía parenteral, pero se administran preferiblemente por vía parenteral. Específicamente, los agentes se administran a pacientes mediante inyección o administración percutánea. Las inyecciones incluyen, por ejemplo, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares e inyecciones subcutáneas, para administración sistémica o local. Los agentes pueden administrarse a sitios en los que debe suprimirse la inflamación, o zonas que rodean a los sitios de infusión local, inyección intramuscular en particular. Los métodos de administración pueden seleccionarse apropiadamente según la edad y el estado del paciente. La dosis de administración única puede seleccionarse, por ejemplo, desde dentro del intervalo de 0,0001 hasta 100 mg del principio activo por kg de peso corporal. Alternativamente, por ejemplo, cuando los agentes se administran a pacientes humanos, la dosis del principio activo puede seleccionarse desde dentro del intervalo de 0,001 hasta 1.000 mg/kg de peso corporal. La dosis de administración única contiene preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal del anticuerpo de la presente invención. Sin embargo, la dosis de un agente para prevenir o tratar enfermedades inflamatorias de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

25 Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los ejemplos, pero no ha de interpretarse como que se limita a los mismos.

[Ejemplo 1] Preparación de hibridomas

1.1. Preparación de plásmidos de NR10 humana y de macaco cangrejero para la inmunización con ADN

30 1.1.1. Preparación de vectores de expresión para hNR10 y cynNR10

Se insertó NR10 humana (secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO: 75; secuencia de aminoácidos, SEQ ID NO: 76) en el vector de expresión pMaclI, que expresa una proteína bajo el control de promotor de β -actina de ratón (documento WO2005/054467), para preparar un vector de expresión para hNR10. De la misma manera, se construyó un vector de expresión para cynNR10 a partir de NR10 de macaco cangrejero (secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO: 65; secuencia de aminoácidos, SEQ ID NO: 66).

35 1.1.2. Preparación de cartucho de ADN

Con el fin de usar el vector de expresión hNR10 o cynNR10 preparado en 1.1.1 para la inmunización con ADN de ratones, se usó el kit de cartucho de pistola génica Helios (BIO-RAD) para producir un cartucho de ADN para cada ADN que permite la inmunización con 1 μ g de ADN de una vez.

40 1.2. Preparación de hibridomas que producen anticuerpo anti-NR10 humana

1.2.1. Preparación de hibridomas usando ratones inmunizados con NR10 humana o de macaco cangrejero

Se inmunizaron diez ratones Balb/c (hembra; de seis semanas de edad al comienzo de la inmunización; Charles River Laboratories Japan) con NR10 humana o de macaco cangrejero mediante el siguiente procedimiento. Para la inmunización primaria, se inmunizaron los ratones con el cartucho de ADN preparado con el vector de expresión hNR10 usando el sistema de pistola génica Helios (BIO-RAD). Una semana después, se realizó una inmunización secundaria mediante el sistema de pistola génica Helios (BIO-RAD) usando el cartucho de ADN preparado con el vector de expresión cynNR10. Se llevaron a cabo las inmunizaciones tercera y posteriores a intervalos de una semana usando los vectores de expresión hNR10 y cynNR10 alternativamente. Tras confirmarse que el título de anticuerpo contra NR10 humana en suero estaba elevado, se administró por vía intravenosa una proteína NR10 humana (dominio extracelular) (ejemplo de referencia 4) diluida con PBS(-) a 10 μ g/cabeza como inmunización final. Cuatro días tras la inmunización final, se fusionaron células de bazo de ratón con células de mieloma de ratón P3X63Ag8U.1 (abreviado como P3U1; ATCC CRL-1597) mediante un método convencional usando PEG1500 (Roche Diagnostics). Se cultivaron las células fusionadas resultantes, es decir, hibridomas, en RPMI1640 suplementado con FBS al 10% (a continuación en el presente documento abreviado como FBS al 10%/RPMI1640).

1.2.2. Selección de hibridomas

Al día siguiente de la fusión, se suspendieron las células fusionadas en un medio semisólido (StemCells), y se cultivaron para selección así como colonización de hibridomas.

Tras nueve o diez días desde la fusión, se recogieron las colonias de hibridomas y se sembró cada colonia en cada pocillo de placas de 96 pocillos que contenían el medio de selección HAT (FBS al 10%/ RPMI1640, el 2% vol. de concentrado 50x de HAT (Dainippon Pharmaceutical) y el 5% vol. de BM-Condimed H1 (Roche Diagnostics)). Tras de tres a cuatro días de cultivo, se recogió el sobrenadante de cultivo de cada pocillo para determinar la concentración de ratón IgG en el sobrenadante. Se evaluaron los sobrenadantes de cultivo en los que se detectó IgG de ratón para determinar una actividad de neutralización usando una línea celular dependiente de IL-31 humana (células hNR10/hOSMR/BaF3; ejemplo de referencia 2), y se obtuvieron varios clones que tenían una fuerte actividad de neutralización de NR10 (figura 3). Se obtuvieron clones que suprimían el crecimiento inducido por IL-31 humana de células de manera dependiente de la concentración y suprimían el crecimiento inducido por IL-31 de macaco cangrejero de células (células cynNR10/cynOSMR/BaF3; ejemplo de referencia 2) de manera dependiente de la concentración (figura 4).

[Ejemplo 2] Preparación de anticuerpos quiméricos

Preparación de vectores de expresión para anticuerpos quiméricos

Se extrajeron los ARN totales de los hibridomas usando minikits RNeasy (QIAGEN), y se sinterizaron ADNc a partir de ellos usando el kit de amplificación de ADNc SMART RACE (BD Biosciences). Se aislaron genes de región variable de anticuerpo mediante PCR usando ADN polimerasa PrimeSTAR HS (TaKaRa), mezcla de cebador A universal 10x adjunta al kit de amplificación de ADNc SMART RACE (BD Biosciences), y cebadores diseñados para cada región constante de anticuerpo (cadena H, mIgG1-rnot; cadena L, mIgK-rnot). Se determinó la secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN aislado con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems), usando el kit de secuenciación de ciclo con terminador BigDye (Applied Biosystems) según el método descrito en el manual de instrucciones adjunto. Las secuencias de aminoácidos determinadas de regiones variables de cadena H y cadena L en los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23 y NS33 se muestran en las figuras 1 y 2, respectivamente.

Se sometió cada uno de los fragmentos de cadena H y L resultantes a PCR usando ADN polimerasa PrimeSTAR HS (TaKaRa) y los conjuntos de cebadores mostrados en la tabla 1. Se ligaron los fragmentos amplificados resultantes con la región constante ($\gamma 1$ o $\gamma 2$ humana, y κ humana, respectivamente), y entonces se insertaron en un vector de expresión en células animales. Se determinó la secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems), usando el kit de secuenciación de ciclo con terminador BigDye (Applied Biosystems) según el método descrito en el manual de instrucciones adjunto.

Tabla 1

	Secuencia (5' → 3')	SEQ ID NO:
mIgG1-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTATTTACCAGGAGAGTGGGAGAG	90
mIgK-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTAACTCATTCTGTGAAGCT	91
mNS18H-feco	GACGAATTCACCATGGGATGGAGCTGGATCTT	92
mNS18L-feco	GACGAATTCACCATGAGTGTGCCACTCAGGT	93
mNS33H-feco	GACGAATTCACCATGGAATGTAAGTGGATACT	94
mNS33L-feco	GACGAATTCACCATGGATTTTCTGGTGCAGAT	95

	Cebador directo	Cebador inverso
Cadena H de NS18	mNS18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS18	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS22	mNS18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS22	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS23	mNS18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS23	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS33	mNS33H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS33	mNS33L-feco	mIGK-rnot

Preparación de anticuerpos quiméricos

Se suspendió la línea celular de cáncer de riñón embrionario humano HEK293H (Invitrogen) en DMEM (Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Invitrogen), y se sembraron 10 ml de células en placas para células adherentes (10 cm de diámetro; CORNING) a una densidad celular de 6×10^5 células/ml. Se incubaron las células

en un incubador de CO₂ (37°C, 5% de CO₂) durante todo un día y una noche. Entonces, se retiró el medio mediante aspiración, y se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen). Se añadió medio CHO-S-SFMII a la mezcla de ADN de plásmido preparada (13,8 µg en total) hasta un volumen de 700 µl. Esto se mezcló con 20,7 µl de polietilimina 1 µg/ml (Polysciences Inc.), y se permitió que estuviera en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió la disolución a las células en cada placa. Se incubaron las células en un incubador de CO₂ (37°C, 5% de CO₂) durante de cuatro a cinco horas. Entonces, se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen), y se incubaron las células en un incubador de CO₂ durante de tres a cuatro días. Se recogieron los sobrenadantes de cultivo y entonces se centrifugaron (aproximadamente 2000 g, cinco minutos, temperatura ambiente) para retirar las células. Se filtraron los sobrenadantes a través de un filtro de 0,22 µm MILLEX®-GV (Millipore). Se almacenó cada muestra a 4°C hasta su uso. Se purificaron los anticuerpos de los sobrenadantes usando proteína G-Sepharose (Amersham Biosciences). Se concentraron los anticuerpos purificados con Amicon Ultra 15 (Millipore), y entonces se sustituyó el disolvente por PBS(-) que contenía NaN₃ al 0,05% usando columnas de desalación PD-10 (Amersham Biosciences). Se midió la absorbancia a 280 nm con un espectrofotómetro ND-1000 (NanoDrop), y se determinaron las concentraciones mediante el método de Pace *et al.* (Protein Science (1995) 4: 2411-2423).

Evaluación de la actividad de NS22 quimérico

Se evaluó la actividad de hIL-31 neutralizante usando la línea celular hNR10/hOSMR/BaF3, que crece de manera dependiente de la dosis de hIL-31, tal como se describe a continuación.

Se prepararon células hNR10/hOSMR/BaF3 a $1,5 \times 10^5$ células/ml usando medio RPMI1640 (GIBCO) que contenía FBS al 10% (MOREGATE) y penicilina al 1%-estreptomocina (Invitrogen). Se añadió hIL-31 (R&D Systems) a una alícuota de las células hasta una concentración final de 4 ng/ml (IL-31(+); conc. final: 2 ng/ml). Se usó la suspensión celular restante como IL-31(-). Se ajustó el NS22 purificado a 2 µg/ml usando el medio, y se prepararon ocho diluciones en serie a una razón de dilución común de 3 (conc. final: 1 µg/ml o menos). Se añadieron 50 µl de cada una de la suspensión celular y la dilución de NS22 quimérico (γ 1, κ humana) a cada pocillo de placas de fondo plano de 96 pocillos (CORNING), y se cultivaron las células en un incubador con el 5% de CO₂ a 37°C durante dos días. Tras el cultivo, se añadieron 20 µl de una mezcla de cantidades iguales de kit-8 de recuento celular (Dojindo) y PBS a cada pocillo, y se midió la absorbancia (450 nm/620 nm) (TECAN, SUNRISE CLASSIC). Tras permitirse que continuara la reacción durante dos horas en un incubador con el 5% de CO₂ a 37°C, se midió la absorbancia de nuevo. Se presentó la actividad de neutralización de NS22 como una tasa de inhibición usando un valor obtenido restando el valor a las 0 horas del valor a las 2 horas. El resultado mostró que NS22 suprimió el crecimiento inducido por IL-31 de la línea celular hNR10/hOSMR/ BaF3 de manera dependiente de la concentración. Esto demuestra que NS22 tiene una actividad de neutralización contra la señalización de IL-31 humana (figura 5).

Se evaluó la actividad de neutralización de IL-31 tal como se describe a continuación usando la línea celular DU145 (línea celular de cáncer de próstata humano), en la que se induce producción de IL-6 producción con la estimulación de IL-31.

Se prepararon células DU145 a $2,5 \times 10^5$ células/ml en MEM (Invitrogen) que contenía FBS al 10% (MOREGATE), L-glutamina 2 mmol/l (Invitrogen), y piruvato de sodio 1 mmol/l (SIGMA), y se dispensaron alícuotas de 200 µl en cada pocillo de placas de 48 pocillos (CORNING). Se incubaron las células a 37°C bajo el 5% de CO₂ durante la noche. Se diluyó el NS22 quimérico purificado (γ 1, κ humana) hasta 100 µg/ml con MEM que contenía FBS al 10%, L-glutamina 2 mmol/l y piruvato de sodio. Usando esta disolución, se prepararon seis diluciones en serie a una razón de dilución común de 5. Se combinó cada dilución con interleucina-31 humana 100 ng/ml (R&D Systems) a una razón de 1:1, y se añadió una alícuota de 50 µl a cada pocillo. Tras dos días de cultivo a 37°C bajo el 5% de CO₂, se determinó la concentración de IL-6 en el sobrenadante de cultivo usando el kit de desarrollo de ELISA DuoSet (R&D Systems). Se evaluó la actividad de neutralización de NS22 determinando la tasa de inhibición (%). Específicamente, suponiendo que la concentración de IL-6 en ausencia de IL-31 (A) como la actividad inhibidora máxima (inhibición del 100%) y la concentración de IL-6 en presencia de IL-31 sin NS22 (B) como ausencia de actividad inhibidora (inhibición del 0%), se determinó la concentración de IL-6 en presencia de IL-31 y NS22 (C) según la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (B-C)/(B-A) \times 100$$

El resultado mostró que NS22 suprimió la producción de IL-6 inducida por IL-31 en la línea celular DU145 de manera dependiente de la concentración y por tanto demostró que NS22 tenía una actividad de neutralización contra la señalización de IL-31 humana (figura 6).

Evaluación de competencia de anticuerpo quimérico anti-NR10 con IL-31

Se marcó IL-31 humana (R&D Systems) con colorante reactivo monofuncional FMAT Blue (Applied Biosystems). Se mezclaron 100 µl de hIL-31 preparada a 0,5 mg/ml usando tampón fosfato de sodio 50 mM (pH 8,0) con 5,25 µl de 25 nmol de FMAT Blue disueltos en DMSO (Junsei). Tras agitar en vórtex, se permitió que la mezcla estuviera en reposo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se terminó la reacción de conjugación de FMAT Blue con hIL-31 añadiendo 5 µl de Tris-HCl 1 M (pH 7,4) y 1,1 µl de Tween20 al 10%, y entonces se separaron hIL-31 marcada

con FMAT Blue y FMAT Blue sin reaccionar mediante filtración en gel usando una columna Superdex 75 (GE Healthcare, 17-0771-01) con disolución de desarrollo de Tween20 al 0,1%/PBS.

Se evaluaron los anticuerpos para determinar la actividad de inhibición de la unión de IL-31/NR10 usando células CHO que expresan hNR10 tal como se describe a continuación.

- 5 Se diluyeron NS22 y NA633 (la región constante de cada uno es $\gamma 1$, κ) a una concentración apropiada usando tampón de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 140 mM, CaCl_2 2,5 mM, MgCl_2 3 mM, FBS al 2%, NaN_3 al 0,01%), y entonces se prepararon siete diluciones en serie a una razón de dilución común de 2. Se añadieron las diluciones a 40 μl /pocillo a placas (placas FMAT de 96 pocillos; Applied Biosystems). Entonces, se diluyó hIL-31 marcada con FMAT Blue 400 veces con tampón de ensayo y se añadió a 20 μl /pocillo. Finalmente, se añadieron suspensiones celulares ajustadas a $2,5 \times 10^5$ células/ml usando tampón de ensayo a 40 μl /pocillo (final 1×10^4 células/pocillo). Dos horas tras la adición de las células, se determinó la fluorescencia (FL1) usando el sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems). El resultado mostró que NS22 inhibió la unión de hIL-31/hNR10 de manera dependiente de la dosis, y demostró que su actividad fue superior a la de NA633 (figura 7).

[Ejemplo 3] Competencia de anticuerpo anti-NR10 contra NR10

- 15 Se marcó el anticuerpo NS22 purificado de un sobrenadante de cultivo de hibridomas con FMAT Blue (Applied Biosystems, 4328853). Se mezclaron 170 μl de NS22 preparado a 1 mg/ml en PBS con 17 μl de una disolución de NaHCO_3 1 M y 3,4 μl de FMAT Blue (17 nmol) disuelto en DMSO. Tras agitar en vórtex, se permitió que la mezcla estuviera en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se terminó la reacción de conjugación de FMAT Blue con NS22 añadiendo 8 μl de Tris-HCl 1 M (pH 7,4) y 1,9 μl de Tween 20 al 1%, y entonces se separaron NS22 marcado con FMAT Blue (FMAT Blue-NS22) y FMAT Blue sin reaccionar mediante filtración en gel usando una columna Superdex 75 (GE Healthcare, 17-0771-01) con disolución de desarrollo de Tween20 al 0,01%/PBS.

- 20 Se examinó cada anticuerpo para determinar la inhibición de la unión del FMAT Blue-NS22 preparado a células CHO que expresan hNR10 (ejemplo de referencia 3) usando el sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems, 4342920). Se añadieron los anticuerpos quiméricos anti-NR10 (la región constante de cada uno es $\gamma 1$, κ) a diversas concentraciones a cada pocillo que contenía 7500 células y FMAT Blue-NS22 $8,8 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se permitió que las células estuvieran en reposo en la oscuridad durante cuatro horas, y entonces se midió la señal fluorescente de FMAT Blue unido a las células. Se llevó a cabo la reacción en HEPES 10 mM-KOH que contenía CaCl_2 2,5 mM, MgCl_2 3 mM, NaCl 140 mM, FBS al 2%, y NaNO_3 al 0,01%. El resultado se muestra en la figura 8. Se redujo el valor de fluorescencia FL1, que representa la unión de FMAT Blue-NS22 a células que expresan NR10, con el aumento de la concentración de anticuerpo NS22 o NS23. Por otra parte, apenas se redujo FL1 con el aumento de la concentración de anticuerpo NA633 (ejemplo de referencia 6) (figura 8).

[Ejemplo 4] Humanización de anticuerpo NS22

Selección de cada secuencia de región de marco

- 35 Se compararon las regiones variables de anticuerpo NS22 de ratón con secuencias de línea germinal humana. Las secuencias de FR usadas para la humanización se resumen en la tabla 2. Se determinaron las CDR y las FR basándose en la numeración de Kabat. Las secuencias de región variable humanizadas de cadena H que se componen de FR1, FR2, FR3_1 y FR4, y que se componen de FR1, FR2, FR3_2 y FR4, que se enumeran en la tabla 2, se denominan H0-VH (SEQ ID NO: 50) y H1-VH (SEQ ID NO: 112), respectivamente. Mientras tanto, la secuencia de cadena L que se compone de FR1, FR2, FR3 y FR4 se denomina L0 (SEQ ID NO: 52).

40 Preparación de región variable para H0L0 de NS22 humanizado

- Se diseñaron ADN de oligos sintéticos para cada una de las cadenas H y L para construir las regiones variables de NS22 humanizado en las que las CDR de NS22 se injertan sobre las FR usadas para la humanización. Se mezclaron los ADN de oligos sintéticos respectivos, y entonces se sometieron a PCR de ensamblaje para construir un gen que codifica para la región variable de NS22 humanizado. Se llevó a cabo la PCR de ensamblaje usando 45 KOD-Plus (TOYOBO) según las siguientes condiciones. Se calentó una mezcla de reacción que contenía 10 pmol de ADN de oligos sintéticos y el tampón de PCR adjunto, dNTP, MgSO_4 y KOD-Plus a 94°C durante cinco minutos. Entonces se sometió la mezcla a dos ciclos de PCR de 94°C durante dos minutos, 55°C durante dos minutos y 68°C durante dos minutos. Entonces, se añadieron 10 pmol de cada uno de un cebador en el que se ha añadido un sitio de restricción y secuencia Kozak al extremo 5' de la región variable, y un cebador en el que se ha añadido un sitio de restricción al extremo 3' de la región variable, y se sometieron a 35 ciclos de PCR de 94°C durante 30 segundos, 55°C durante 30 segundos, y 68°C durante un minuto para producir un fragmento amplificado. Se clonó el fragmento amplificado resultante en el vector de clonación TOPO TA (TOYOBO), y se determinó su secuencia de nucleótidos mediante secuenciación. Se combinaron las regiones variables construidas con las regiones constantes para preparar H0-SKSC (SEQ ID NO: 54) y L0 (SEQ ID NO: 56). Se insertó el constructo resultante en un vector de expresión que puede expresar el gen insertado en células animales. Se determinó la secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN usando el kit de secuenciación de ciclo con terminador BigDye (Applied Biosystems) con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems) según

el método descrito en el manual de instrucciones adjunto.

Preparación de región variable para H1 de NS22 humanizado

5 Se generó H1-SKSC (SEQ ID NO: 130) sustituyendo la glutamina (E) en la posición de numeración de Kabat 73 en FR3 de H0-SKSC (SEQ ID NO: 54) por lisina (K). Se preparó el mutante usando el kit de mutagénesis dirigida al sitio disponible comercialmente QuikChange (Stratagene) según el manual de instrucciones adjunto.

Expresión de anticuerpo convertido con IgG

10 Se realizó la expresión de anticuerpos mediante el método descrito a continuación. Se suspendió la línea celular derivada de células de cáncer renal fetal humano HEK293H (Invitrogen) en DMEM (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal al 10% (Invitrogen), y se sembraron 10 ml de células a una densidad de $5-6 \times 10^5$ células/ml sobre placas para células adherentes (10 cm de diámetro; CORNING). Se incubaron las células en un incubador de CO₂ (37°C, 5% de CO₂) durante todo un día y una noche. Entonces, se retiró el medio mediante aspiración, y se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen) a las células. Se mezcló la mezcla de ADN de plásmido preparada (13,8 µg en total) con 20,7 µl de polietilenimina 1 µg/ml (Polysciences Inc.) y 690 µl de medio CHO-S-SFMII, y se permitió que estuviera en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió la mezcla a las células en cada placa, y se incubaron las células en un incubador de CO₂ (5% de CO₂, 37°C) durante de cuatro a 15 cinco horas. Entonces, se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen), y se incubaron las células en un incubador de CO₂ durante tres días. Se recogió el sobrenadante de cultivo y se centrifugó (aproximadamente 2000 g, cinco minutos, temperatura ambiente) para retirar las células. Entonces se esterilizó el sobrenadante mediante filtración a través de un filtro de 0,22 µm MILLEX®-GV (Millipore). Se almacenó cada muestra a 4°C hasta 20 su uso.

Purificación de anticuerpo convertido con IgG

25 Se añadieron 50 µl de proteína Ar-Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences) suspendidos en TBS al sobrenadante de cultivo obtenido, y se mezclaron mediante inversión a 4°C durante cuatro horas o más. Se transfirió la disolución a una copa de filtro de 0,22 µm de Ultrafree®-MC (Millipore). Tras tres lavados con 500 µl de TBS, se suspendió resina de proteína Ar-Sepharose™ en 100 µl de disolución acuosa de acetato de sodio 50 mM (pH 3,3), y se permitió que estuviera en reposo durante tres minutos para eluir el anticuerpo. Inmediatamente se neutralizó la disolución añadiendo 6,7 µl de Tris-HCl 1,5 M (pH 7,8). Se realizó la elución dos veces y se obtuvieron 200 µl de anticuerpo purificado. Se sometieron 2 µl de la disolución que contenía anticuerpo al espectrofotómetro ND-1000 (NanoDrop) (espectrofotómetro Thermo Scientific NanoDrop™ 1000 (Thermo Scientific)) o se sometieron 50 µl al 30 espectrofotómetro DU-600 (BECKMAN) para medir la absorbancia a 280 nm, y se calculó la concentración de anticuerpo mediante el método de Pace *et al.* (Protein Science (1995) 4: 2411-2423).

Medición de competencia con IL-31 usando FMAT

35 Se evaluaron los anticuerpos para determinar la actividad de inhibición de la unión de IL-31/NR10 usando células CHO que expresan hNR10 tal como se describe a continuación. Se diluyeron el anticuerpo quimérico NS22 y NS22_H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) a una concentración apropiada usando tampón de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 140 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 3 mM, FBS al 2%, NaN₃ al 0,01%, pH 7,4), y se prepararon ocho diluciones en serie adicionales a una razón de dilución común de 2. Se añadieron las diluciones a 40 µl/pocillo a placas (placas FMAT de 96 pocillos, Applied Biosystems). Entonces, se diluyó hIL-31 40 marcada con FMAT Blue 400 veces con tampón de ensayo, y se añadió a 20 µl/pocillo. Finalmente, se añadió una suspensión celular ajustada a $2,5 \times 10^5$ células/ml usando tampón de ensayo a 40 µl/pocillo (final 1×10^4 células/pocillo). Dos horas tras la adición de las células, se midió la fluorescencia (FL1) usando el sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems).

45 El resultado mostró que, tal como se muestra en la figura 9, los anticuerpos NS22 humanizados H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), y H1L0 (cadena H, H1-SKSC/SEQ ID NO: 130; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) presentaron una actividad de competencia comparable a la del anticuerpo quimérico, lo que sugiere que tanto H0L0 como H1L0 son anticuerpos anti-receptor de IL-31 humanizados. Además, se considera que las FR usadas para H0L0 y H1L0 pueden usarse para la humanización.

Por consiguiente, todas las mutaciones en CDR descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento pueden introducirse tanto en H0 como en H1.

50 Tabla 2

H0	Línea germinal	Secuencia de FR humana
FR1	Línea germinal: hVH146 (n.º de registro X92343)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (SEQ ID NO: 96)
FR2	Línea germinal: hVH146 (n.º de registro X92343)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 99)

FR3_1	Línea germinal: hVH169 (n.º de registro L22582)	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 98)
FR3_2	Línea germinal: hVH169 (n.º de registro Z27506)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (SEQ ID NO: 131)
FR4	Línea germinal: JH1	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)

L0	Línea germinal	Secuencia de FR humana
FR1	Línea germinal: hVK139 (n.º de registro X59315)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (SEQ ID NO: 100)
FR2	Línea germinal: hVK139 (n.º de registro X59315)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 101)
FR3	Línea germinal: hVK139 (n.º de registro X59315)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 102)
FR4	Línea germinal: JK4	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 103)

[Ejemplo 5] Efecto de reducción de la heterogeneidad de regiones constantes novedosas M14 y M58 en anticuerpo anti-receptor de IL-31 humanizado

5 Tal como se muestra en los ejemplos de referencia 7 a 9, se demostró que la conversión de la región constante de IgG2 a M14 o M58 en el anticuerpo huPM1, un anticuerpo anti-receptor de IL-6 humanizado, podía reducir la heterogeneidad derivada de la región bisagra de IgG2 sin pérdida de estabilidad. Por tanto, también se sometieron a prueba anticuerpos anti-receptor de IL-31 humanizados para evaluar si podía reducirse la heterogeneidad mediante la conversión de sus regiones constantes de IgG2 silvestre a M14 o M58.

10 Se usaron, como cadenas H, H0-M14, H0-M58, H0-IgG1 y H0-IgG2, que se generaron combinando IgG1 (SEQ ID NO: 60), IgG2 (SEQ ID NO: 132), M14 (SEQ ID NO: 129) y M58 (SEQ ID NO: 128) generados en los ejemplos de referencia 8 y 9, con la región variable H0 de cadena H (H0-VH/SEQ ID NO: 50) de anticuerpo anti-receptor de IL-31 humanizado generado en el ejemplo 4, y se usó, como cadena L, L0 (L0/SEQ ID NO: 56) producido en el ejemplo 4, para generar H0L0-IgG1 (cadena H, H0-IgG1/SEQ ID NO: 133; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), H0L0-IgG2 (cadena H, H0-IgG2/SEQ ID NO: 134; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), H0L0-M14 (cadena H, H0-M14/SEQ ID NO: 135; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) y H0L0-M58 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). Se expresó y purificó cada anticuerpo mediante el método descrito en el ejemplo 4.

15 Se evaluó la heterogeneidad mediante cromatografía de intercambio catiónico. Se evaluaron los anticuerpos preparados para determinar la heterogeneidad usando una columna ProPac WCX-10 (Dionex), acetato de sodio 20 mM (pH 5,0) como fase móvil A, y acetato de sodio 20 mM/NaCl 1 M (pH 5,0) como fase móvil B, con una velocidad de flujo y un gradiente apropiados. El resultado de evaluación mediante cromatografía de intercambio catiónico (IEC) se muestra en la figura 10.

20 Tal como se muestra en la figura 10, la heterogeneidad aumentó mediante la conversión de la región constante de IgG1 a IgG2 en el anticuerpo anti-receptor de IL-31, y la heterogeneidad puede reducirse mediante la conversión de la región constante a M14 o M58 en cualquier anticuerpo.

25 [Ejemplo 6] Efecto de mejora de la farmacocinética de la región constante novedosa M58 en anticuerpos anti-receptor de IL-31

Tal como se muestra en el ejemplo de referencia 9, se encontró que la conversión de la región constante de IgG1 a M58 en anticuerpo anti-receptor de IL-6 huPM1 mejoraba su actividad de unión a FcRn humano y la farmacocinética en ratones transgénicos para FcRn humano. Por tanto, también se sometieron a prueba anticuerpos anti-receptor de IL-31 para evaluar si la conversión de la región constante a M58 mejoraba su farmacocinética.

30 Se evaluaron H0L0-IgG1 (cadena H: H0-IgG1/SEQ ID NO: 133; cadena L: L0/SEQ ID NO: 56) y H0L0-M58 (cadena H: H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L: L0/SEQ ID NO: 56) preparados tal como se describe en los ejemplos 4 y 5 para determinar la actividad de unión a FcRn humano mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 9. El resultado se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

	KD (μ M)
H0L0-IgG1	1,07
H0L0-M58	0,91

35 Tal como se muestra en la tabla 3, la conversión de la región constante de IgG1 a M58 también mejoró la actividad de unión a FcRn humano del anticuerpo anti-receptor de IL-31 H0L0 como en el anticuerpo anti-receptor de IL-6 hPM1. Esto sugiere que la conversión de la región constante de IgG1 a M58 puede mejorar la farmacocinética del anticuerpo anti-receptor de IL-31 en ser humano.

[Ejemplo 7] Identificación de sitios de mutación que reducen el punto isoeléctrico

Producción de mutantes

5 Se produjo cada mutante mediante el método descrito en el ejemplo 4 o mediante PCR de ensamblaje. En el método que usa PCR de ensamblaje, se sintetizaron ADN de oligos basándose en secuencias directas e inversas que incluyen un sitio alterado. Se combinaron ADN de oligo directo que incluye un sitio alterado y ADN de oligo inverso que se une al vector en el que se insertó el gen que iba a alterarse, y se combinaron ADN de oligo inverso que incluye un sitio alterado y ADN de oligo directo que se une al vector en el que se insertó el gen que iba a alterarse. Se llevó a cabo PCR usando PrimeSTAR (Takara) para producir fragmentos de extremo 5' y extremo 3' que incluían el sitio alterado. Se ensamblaron los dos fragmentos mediante PCR de ensamblaje para producir cada mutante. Se insertó el mutante producido en un vector de expresión que puede expresar el gen insertado en células animales. Se determinó la secuencia de nucleótidos del vector de expresión resultante mediante un método conocido por los expertos en la técnica. Se produjeron y purificaron anticuerpos mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Identificación de sitios de mutación

15 Para mejorar la farmacocinética de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), se examinaron sitios alterados que pueden reducir el punto isoeléctrico de la región variable. La selección de sitios de mutación en las regiones variables predichos a partir del modelo de estructura tridimensional reveló sitios de mutación que disminuirán el punto isoeléctrico de las regiones variables sin reducir significativamente su unión a NR10. Éstos se resumen en la tabla 4 (Hp5-VH/SEQ ID NO: 137, Hp7-VH/SEQ ID NO: 138, Hp8-VH/SEQ ID NO: 139, Hp6-VH/SEQ ID NO: 140, Hp9-VH/SEQ ID NO: 141, Hp1-VH/SEQ ID NO: 142, Hp13-VH/SEQ ID NO: 143, Lp1-VL/SEQ ID NO: 144, Lp2-VL/SEQ ID NO: 145, Lp3-VL/SEQ ID NO: 146, Lp4-VL/SEQ ID NO: 147, Lp7-VL/SEQ ID NO: 148, Lp5-VL/SEQ ID NO: 149, Lp6-VL/SEQ ID NO: 150). Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

25 Se sometió a prueba cada variante para determinar la actividad de inhibición de la unión de hIL-31/hNR10 usando FMAT. Se llevó a cabo la prueba según el método descrito en el ejemplo 4. Tal como se muestra en la figura 11, la actividad de competencia de cada variante no se redujo mucho en comparación con la de H0L0.

Tabla 4

Nombre	Tipo	Secuencia de H0	Sitio de mutación (n.º de Kabat)	Secuencia de H0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Hp5	FR2	WVRQAPGQGLEWVG (SEQ ID NO: 97)	38 40	R *A	Q S	WVQOSPGQGLEWVG (SEQ ID NO: 120)
Hp7	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	50	L	E	EINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 113)
Hp8	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	52	N	D	LIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 114)
Hp6	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	61	Q	D	LINPYNGGTSYNDKFKG (SEQ ID NO: 115)
Hp9	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	62	K	Q	LINPYNGGTSYNQQFKG (SEQ ID NO: 116)
Hp1	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	64	K	Q	LINPYNGGTSYNQKFQG (SEQ ID NO: 117)
Hp13	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	64 65	K G	Q D	LINPYNGGTSYNQKFQD (SEQ ID NO: 119)
Nombre		Secuencia de L0	Sitio de mutación (n.º de Kabat)	Secuencia de L0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Lp1	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 13)	24	R	Q	QTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 121)
Lp2	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 13)	28	N	D	RTSEDIYSFLA (SEQ ID NO: 122)
Lp3	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID NO: 14)	50	N	D	DAKTLAK (SEQ ID NO: 123)
Lp4	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID NO: 14)	52	K	Q	NAQTLAK (SEQ ID NO: 124)
Lp7	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID NO: 14)	54	L	E	NAKTEAK (SEQ ID NO: 125)

Lp5	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID NO: 14)	56	K	Q	NAKTLAQ (SEQ ID NO: 126)
Lp6	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID NO: 14)	56	K	D	NAKTLAD (SEQ ID NO: 127)

El asterisco (*) en la tabla 4 anterior indica un sitio que no era relevante para el punto isoeléctrico pero que estaba alterado para la conversión en una secuencia humana.

5 Los ejemplos de los anticuerpos NS22 humanizados cuyo punto isoeléctrico se ha reducido combinando estas alteraciones incluyen Hp3Lp15 (cadena H: Hp3-SKSC/SEQ ID NO: 151; cadena L: Lp15/SEQ ID NO: 152). Se compararon la afinidad por NR10, el punto isoeléctrico y la retención en plasma en ratones entre Hp3Lp15 y H0L0.

Medición de la afinidad

Se determinó la afinidad de cada anticuerpo para NR10 mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 10.

El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 5. Se mostró que la afinidad de Hp3Lp15 era casi igual que la de H0L0.

10 Tabla 5

	ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
H0L0	3,7E+05	1,2E-03	3,3E-09
Hp3Lp15	4,2E+05	1,6E-03	3,9E-09

Medición del punto isoeléctrico

Se analizó cada anticuerpo mediante electroisoeofoco para evaluar cambios en el punto isoeléctrico de todo el anticuerpo debidos a las alteraciones de aminoácidos en su región variable. Se realizó el electroisoeofoco mediante el siguiente método.

15 Se hinchó gel para IEF seco Phast-Gel (Amersham Biosciences) en el casete de Phastsystem (Amersham Biosciences) durante aproximadamente 30 minutos usando la disolución de hinchamiento mostrada a continuación.

Agua MilliQ	1,5 ml
Pharmalyte 5-8 para IEF (Amersham Biosciences)	100 µl

20 Se llevó a cabo electroforesis en PhastSystem (Amersham Biosciences) usando el gel hinchado según el programa indicado a continuación. Se cargaron las muestras sobre el gel en la etapa 2. Se usó el kit de calibración para pl (Amersham Biosciences) como marcador de pl.

Etapla 1: 2000 V	2,5 mA	3,5 W	15°C	75 Vh
Etapla 2: 200 V	2,5 mA	3,5 W	15°C	15 Vh
Etapla 3: 2000 V	2,5 mA	3,5 W	15°C	410 Vh

Tras la electroforesis, se fijó el gel con TCA al 20%, y entonces se tiñó con plata usando el kit de tinción con plata para proteínas (Amersham Biosciences), según el protocolo adjunto al kit. Tras la tinción, se calculó el punto isoeléctrico de la muestra (todo el anticuerpo) a partir de los puntos isoeléctricos conocidos de los marcadores de pl.

25 El resultado de la medición del punto isoeléctrico mediante electroisoeofoco mostró que el punto isoeléctrico de H0L0 era de aproximadamente 7,8, y el punto isoeléctrico de Hp3Lp15 era de aproximadamente 5,5, mostrando que el punto isoeléctrico de Hp3Lp15 disminuía en aproximadamente 2,3 en comparación con H0L0. Cuando se calculó el punto isoeléctrico teórico de la región variable VH/VL mediante GENETYX (GENETYX CORPORATION), los puntos isoeléctricos teóricos de las regiones variables de H0L0 y Hp3Lp15 fueron de 7,76 y 4,63, respectivamente.
30 Por tanto, el punto isoeléctrico teórico de Hp3Lp15 disminuyó en 3,13 en comparación con H0L0.

Evaluación de la farmacocinética de anticuerpo con punto isoeléctrico reducido usando ratones

35 Con el fin de evaluar la retención en plasma de Hp3Lp15, un anticuerpo modificado con punto isoeléctrico reducido, se comparó la retención en plasma de H0L0 y Hp3Lp15 en ratones normales. Se administró una única dosis de H0L0 o Hp3Lp15 por vía intravenosa a 1 mg/kg a ratones (C57BL/6J, Charles River Japan, Inc.) para comparar el transcurso temporal de la concentración en plasma. Se determinaron las concentraciones en plasma mediante ELISA. Se dispensaron concentraciones apropiadas de una muestra de calibración y muestras de plasma de prueba en placas Immunoplate (Nunc-Immuno Plate, MaxiSorp (Nalge Nunc International)) recubiertas con anticuerpo anti-IgG humana (específico de Fc) (Sigma). Se permitió que las muestras estuvieran en reposo a temperatura ambiente durante una hora. Tras la reacción con anticuerpo de cabra anti-IgG humana-ALP (Sigma) a temperatura ambiente
40 durante una hora, se llevó a cabo la reacción de desarrollo de color usando el sistema de sustratos de fosfatasa de micropocillos BluePhos (Kirkegaard & Perry Laboratories) como sustrato. Se midió la absorbancia a 650 nm con un

lector de microplacas. Se determinaron las concentraciones en plasma basándose en la absorbancia de la curva de calibración usando el software analítico SOFTmax PRO (Molecular Devices).

5 Se calcularon parámetros farmacocinéticos (AUC y aclaramiento sistémico (CL)) a partir de los datos de transcurso temporal obtenidos de la concentración en plasma usando el software de análisis farmacocinético WinNonlin (Pharsight). Los parámetros se muestran en la tabla 6. AUC y el aclaramiento de Hp3Lp15 tras la administración intravenosa aumentaron en aproximadamente el 14% y se redujeron en aproximadamente el 12%, respectivamente, en comparación con H0L0. Por tanto, se demostró que Hp3Lp15, en el que el punto isoeléctrico de H0L0 se ha reducido, tenía una farmacocinética mejorada.

Tabla 6

	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{kg}$)		CL ($\text{ml}/\text{d}/\text{kg}$)	
	Media	D.E.	Media	D.E.
H0L0	281,8	13,1	3,6	0,2
Hp3Lp15	312,1	26,1	3,1	0,3

10 [Ejemplo 8] Efecto de combinaciones de región variable y región constante sobre la actividad biológica

Con el fin de evaluar los efectos de diferentes regiones constantes sobre la actividad biológica, se produjeron las siguientes variantes.

15 Se combinaron SKSC (SEQ ID NO: 62) y M58 (SEQ ID NO: 128), regiones constantes preparadas en los ejemplos de referencia 7 y 9, con Hp3 (Hp3-VH/SEQ ID NO: 167), una región variable preparada en el ejemplo 7, para producir Hp3-M58 (SEQ ID NO: 240) y Hp3-SKSC (SEQ ID NO: 151) como cadenas H. Se combinaron las cadenas H preparadas con Lp15 (Lp15/SEQ ID NO: 152), una cadena L preparada en el ejemplo 7, para producir Hp3Lp15-SKSC (cadena H, Hp3-SKSC/SEQ ID NO: 151; cadena L, Lp15/SEQ ID NO: 152) y Hp3Lp15-M58 (cadena H, Hp3-M58/SEQ ID NO: 240; cadena L, Lp15/SEQ ID NO: 152). Se expresó y purificó cada anticuerpo mediante el método descrito en el ejemplo 4.

20 Se evaluaron los anticuerpos producidos tal como se describió anteriormente, H0L0-SKSC (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) preparado usando la región constante SKSC (SEQ ID NO: 62) descrita en el ejemplo de referencia 7, y H0L0-M58 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) y H0L0-IgG2 (cadena H, H0-IgG2/SEQ ID NO: 134; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) preparadas en el ejemplo 5, para determinar la actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo 2 usando BaF/NR10. El resultado se resume en la figura 18.

25 Tal como se muestra en la figura 18, no se detectó ninguna diferencia significativa en la actividad biológica entre las regiones constantes. Puesto que la actividad biológica no se vio afectada cuando se combinaron las dos regiones variables H0 y Hp3 con cada región constante, la combinación de regiones variables creadas en el futuro con cualquier región constante no dará como resultado una alteración de la actividad biológica.

30 [Ejemplo 9] Identificación de sitios de mutación que suprimen la degradación mediante estudio de aceleración térmica

35 Los anticuerpos usados para productos farmacéuticos tienen heterogeneidad aunque sean anticuerpos monoclonales obtenidos de clones derivados de células que producen anticuerpos individuales. Se sabe que tal heterogeneidad de anticuerpo resulta de modificación tal como oxidación o desamidación, y que aumenta durante el almacenamiento a largo plazo o tras la exposición a condiciones de estrés, tales como estrés térmico o estrés luminoso (véase "Heterogeneity of Monoclonal Antibodies", Journal of pharmaceutical sciences, vol. 97, n.º 7, 2426-2447). Sin embargo, cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, las propiedades físicas de la proteína, particularmente homogeneidad y estabilidad, son sumamente importantes. Por tanto, se desea que la heterogeneidad de sustancias deseadas/relacionadas se reduzca y que la sustancia se componga de una única sustancia tanto como sea posible. En este contexto, se llevó a cabo el experimento descrito a continuación para evaluar la heterogeneidad de anticuerpo en condiciones de estrés y para reducir la heterogeneidad.

40 Para evaluar los productos de degradación, se preparó una muestra acelerada de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) mediante el método descrito a continuación. Se analizaron la muestra acelerada preparada y la muestra no acelerada (inicial) mediante cromatografía de intercambio catiónico usando el método descrito a continuación.

45 - Método para preparar muestras aceleradas

Tampón: PBS

Concentración de anticuerpo: de 0,2 a 1,0 mg/ml

Temperatura de aceleración: 60°C

Periodo de aceleración: un día

- Método para análisis mediante cromatografía de intercambio catiónico

Columna: ProPac WCX-10, 4 x 250 mm (Dionex)

Fase móvil: (A) MES 25 mmol/l/NaOH, pH 6,1

5 (B) MES 25 mmol/l/NaOH, NaCl 250 mmol/l, pH 6,1

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Temperatura de columna: 40°C

Gradiente: % de B de 0 a 0 (0-5 min) → de 0 a 30 (5-80 min)

Detección: 280 nm

10 Los cromatogramas resultantes para muestras de H0L0 antes y después de la aceleración se muestran en la figura 19. La muestra de H0L0 tras la aceleración tenía una tendencia a mostrar un pico básico aumentado.

Entonces, se llevó a cabo selección para reducir este pico. Como resultado, se encontraron Ha355, Ha356, Ha360 y Ha362. Se combinaron estas variantes de cadena H con L0 para producir Ha355L0 (cadena H, Ha355-SKSC/SEQ ID NO: 242; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), Ha356L0 (cadena H, Ha356-SKSC/SEQ ID NO: 243; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56), Ha360L0 (cadena H, Ha360-SKSC/SEQ ID NO: 244; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56) y Ha362L0 (cadena H, Ha362-SKSC/SEQ ID NO: 245; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). La secuencia de cada variante se muestra en la tabla 7.

Tabla 7

Nombre	Tipo	Secuencia de H0	Sitio de mutación (n.º de Kabat)	Secuencia de H0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Ha355	CDR3	DGYDDGPYTMDY (SEQ ID NO: 265)	100d	M	L	DGYDDGPYTLET
			101	D	E	(SEQ ID NO: 266)
			102	Y	T	
Ha356	CDR3	DGYDDGPYTMDY (SEQ ID NO: 265)	101	D	E	DGYDDGPYTMET
			102	Y	T	(SEQ ID NO: 267)
Ha360	CDR3	DGYDDGPYTMDY (SEQ ID NO: 265)	97	Y	L	DGLDDGPYTMET
			101	D	E	(SEQ ID NO: 268)
			102	Y	T	
Ha362	CDR3	DGYDDGPYTMDY (SEQ ID NO: 265)	97	Y	L	DGLDDGPYTMES
			101	D	E	(SEQ ID NO: 269)
			102	Y	S	

20 Se expresó y purificó cada uno de los anticuerpos identificados mediante el método descrito en el ejemplo 4. Como con H0L0, se preparó una muestra acelerada de cada anticuerpo preparado, y se analizó mediante cromatografía de intercambio catiónico. El resultado se muestra en la figura 19.

El resultado mostró que se redujo la generación del pico básico aumentado tras la aceleración en el anticuerpo modificado que contenía una sustitución de ácido aspártico por ácido glutámico en la posición 101 en la cadena H, en comparación con H0L0. Se evaluaron los anticuerpos modificados para determinar la actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo 2 usando BaF/NR10. El resultado se muestra en la figura 20. Tal como se muestra en la figura 20, las actividades biológicas de los anticuerpos modificados eran comparables a o más fuertes que la de H0L0. Estos hallazgos demostraron que las modificaciones de Ha355, Ha356, Ha360 y Ha362 suprimieron la generación de productos de degradación mediante aceleración, y por tanto eran eficaces en la mejora de la estabilidad del anticuerpo.

30 [Ejemplo 10] Identificación de sitios de mutación que aumentan la afinidad

Se construyó una biblioteca en la que se introdujeron mutaciones en secuencias de CDR y se examinó para mejorar la afinidad de H0L0 por NR10. Como resultado del examen de la biblioteca en la que se introdujeron mutaciones en las CDR, se encontraron mutaciones que mejoran la afinidad por NR10. Las mutaciones se muestran en la tabla 8. Se combinó cada una de las variantes de cadena H Ha101-SKSC (SEQ ID NO: 246), Ha103-SKSC (SEQ ID NO: 247), Ha111-SKSC (SEQ ID NO: 248), Ha204-SKSC (SEQ ID NO: 249) y Ha219-SKSC (SEQ ID NO: 250) con L0 (L0/SEQ ID NO: 56); y se combinó cada una de las cadenas L modificadas La134 (SEQ ID NO: 251), La130 (SEQ ID NO: 252), La303 (SEQ ID NO: 253) y La328 (SEQ ID NO: 254) con H0 (H0-SKSC/SEQ ID NO: 54), para construir un anticuerpo. Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se evaluó la afinidad de cada anticuerpo por NR10 usando Biacore. El resultado se muestra en la tabla 9. Se llevó a cabo el ensayo usando el método descrito en el ejemplo de referencia 10. Tal como se muestra en la tabla 9, se encontró que el valor de KD para cada variante mejoraba en comparación con el de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56).

5 Tabla 8

Nombre	Tipo	Secuencia de H0	Sitio de mutación (n.º de Kabat)	Secuencia de H0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Ha101	CDR1	GYIMN (SEQ ID NO: 270)	33	I	V	GYVMN (SEQ ID NO: 272)
Ha103	CDR1	GYIMN (SEQ ID NO: 270)	34	M	I	GYIIN (SEQ ID NO: 273)
Ha111	CDR1	GYIMN (SEQ ID NO: 270)	34	M	L	GYILN (SEQ ID NO: 274)
Ha204	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 271)	58	S	D	LINPYNGGTDYDYNQKFKG (SEQ ID NO: 275)
Ha219	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID NO: 271)	61	Q	P	LINPYNGGTSYNPKFKG (SEQ ID NO: 276)

Nombre		Secuencia de L0	Sitio de mutación (n.º de Kabat)	Secuencia de L0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
La134	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 277)	31	S	R	RTSENIYRFLA (SEQ ID NO: 279)
La130	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 277)	31 33	S L	R V	RTSENIYRFVA (SEQ ID NO: 280)
Ls303	CDR3	QHYESPLT (SEQ ID NO: 278)	93	E	D	QHHDSPLT (SEQ ID NO: 281)
La328	CDR3	QHYESPLT (SEQ ID NO: 278)	94	S	D	QHHDYDPLT (SEQ ID NO: 282)
La326	CDR3	QHYESPLT (SEQ ID NO: 278)	97	T	F	QHYESPLF (SEQ ID NO: 283)

Tabla 9

Nombre	ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,9E+05	6,2E-04	3,2E-09
Ha101L0	2,0E+05	3,1E-04	1,5E-09
Ha103L0	2,2E+05	5,3E-04	2,4E-09
Ha111L0	2,6E+05	5,6E-04	2,1E-09
Ha204L0	3,7E+05	4,9E-04	1,3E-09
Ha219L0	3,2E+05	9,6E-04	3,0E-09

Nombre	ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,5E+05	7,4E-04	5,1E-09
H0La134	2,5E+05	4,4E-04	1,8E-09
H0La130	2,6E+05	4,0E-04	1,5E-09
H0La303	2,2E+05	4,6E-04	2,1E-09
H0La328	1,8E+05	5,2E-04	2,9E-09
H0La326	1,4E+05	5,2E-04	3,7E-09

10 Los ejemplos de combinaciones de estas mutaciones de mejora de la afinidad con las mutaciones de disminución del punto isoelectrónico generadas en el ejemplo 7 incluyen, por ejemplo, Ha401La402 (cadena H, Ha401-SKSC/SEQ ID NO: 255; cadena L, La402/SEQ ID NO: 256) y H17L11 (cadena H, H17-M58/SEQ ID NO: 222; cadena L, L11/SEQ ID NO: 236). Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

15 Se evaluó Ha401La402 (cadena H, Ha401-SKSC/SEQ ID NO: 255; cadena L, La402/SEQ ID NO: 256) para determinar su afinidad por NR10 y su actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 10 y el método que usa BaF/NR10 descrito en el ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con las de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 10, y la actividad biológica determinada usando BaF/NR10 se muestra en la figura 21. Se encontró que tanto la afinidad como la actividad biológica mejoraban en comparación con las de H0L0 (cadena H,

H0-SKSC/SEQ ID NO: 54; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56).

Tabla 10

Nombre	ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
H0L0	2,9E+05	9,1E-04	3,2E-09
Ha401La402	5,8E+05	2,9E-04	5,0E-010

Además, se evaluó H17L11 (cadena H, H17-M58/SEQ ID NO: 222; cadena L, L11/SEQ ID NO: 236) para determinar su afinidad por NR10 y su actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo 7 y el método que usa BaF/NR10 descrito en el ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 11, y la actividad biológica determinada usando BaF/NR10 se muestra en la figura 22. Se encontró que tanto la afinidad como la actividad biológica mejoraban en comparación con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56).

10 Tabla 11

Nombre	ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,4E+05	6,9E-04	4,8E-09
H17L11	4,3E+05	2,6E-04	6,2E-010

[Ejemplo 11] Identificación de sitios de mutación que reducen el riesgo de inmunogenicidad

Reducción del riesgo de inmunogenicidad en CDR1 de cadena H

Se analizaron epítomos de células T presentes en la secuencia de región variable de H0L0 usando TEPITOPE (Methods, dic. de 2004; 34(4): 468-75). Como resultado, se predijo que CDR1 de la cadena H tenía muchos epítomos de células T que se unen a HLA (es decir, tienen secuencias con un alto riesgo de inmunogenicidad). Entonces, se llevó a cabo un análisis de TEPITOPE para examinar sustituciones que reducirían el riesgo de inmunogenicidad de CDR1 de cadena H. Como resultado, se encontró que el riesgo de inmunogenicidad se reducía enormemente mediante sustitución de isoleucina en la posición 33 en la numeración de kabat por alanina (A) (tabla 12). Entonces, se añadió esta alteración a la H17 generada en el ejemplo 10 para producir H19 (H19-M58/SEQ ID NO: 223). Se combinó la H19 generada con L12 para producir H19L12 (cadena H, H19-M58/SEQ ID NO: 223; cadena L, L12/SEQ ID NO: 237). Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se evaluó el anticuerpo para determinar la afinidad por NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 10 y el método que usa BaF/NR10 tal como se describió en el ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 13, y la actividad biológica determinada usando BaF/NR10 se muestra en la figura 23. Se mostró que tanto la afinidad como la actividad biológica eran casi iguales a las de H0L0.

Tabla 12

Nombre	Tipo	Secuencia de H0	Sitio de mutación (n.º de kabat)	Secuencia de H0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
H19	CDR1	GYIMN (SEQ ID NO: 270)	33	I	A	GYAMN (SEQ ID NO: 284)

Tabla 13

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,8E+05	8,7E-04	4,8E-09
H19L12	2,3E+05	1,2E-03	5,1E-09

Reducción del riesgo de inmunogenicidad en CDR1 de cadena L

La treonina (T) presente en la posición de numeración de kabat 25 en CDR1 de la cadena L corresponde a alanina (A) o serina (S) en la secuencia de línea germinal. Por tanto, se predice que el riesgo de inmunogenicidad se reduce mediante sustitución de la treonina (T) en la posición 25 por alanina (A) o serina (S) (tabla 14). Por tanto, se añadió la sustitución anterior a L12 para producir L17 (SEQ ID NO: 238). Se combinó la L17 producida con H0 para producir H0L17 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238). Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se evaluó cada variante para determinar la afinidad por NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 10 y el método que usa BaF/NR10 tal como se describió en el ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO:

56) y H0L12 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L12/SEQ ID NO: 237). Puesto que L12 contiene una secuencia que mejora la afinidad, presenta una afinidad aproximadamente dos veces superior a la de H0L0. El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 15, y la actividad biológica determinada usando BaF/NR10 se muestra en la figura 24. Se mostró que tanto la afinidad como la actividad biológica eran casi iguales a las de H0L12.

Tabla 14

Nombre	Tipo	Secuencia de L0	Sitio de mutación (n.º de kabat)	Secuencia de L0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Ld-1	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 277)	25	T	A	RASENIYSFLA (SEQ ID NO: 285)
Ld-2	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID NO: 277)	25	T	S	RSENIYSFLA (SEQ ID NO: 286)

Tabla 15

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,6E+05	7,8E-04	4,8E-09
H0L12	3,8E+05	7,4E-04	2,0E-09
H0L17	3,9E+05	8,1E-04	2,1E-09

[Ejemplo 12] Preparación de anticuerpo NS22 completamente humanizado

Se prepararon regiones variables de variantes de NS22 combinando las mutaciones múltiples que reducen el pI, aumentan la afinidad, suprimen la degradación de la cadena H y reducen el riesgo de inmunogenicidad, todas las cuales se encontraron en los ejemplos anteriores, en H0 (H0-M58/SEQ ID NO: 136), H1 (H1-M58/SEQ ID NO: 257) o L0 (L0/SEQ ID NO: 56), y se sometieron a diversos procedimientos de examen. Como resultado, se encontraron H28L17 (cadena H, H28-M58/SEQ ID NO: 224; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H30L17 (cadena H, H30-M58/SEQ ID NO: 225; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H34L17 (cadena H, H34-M58/SEQ ID NO: 226; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H42L17 (cadena H, H42-M58/SEQ ID NO: 227; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H44L17 (cadena H, H44-M58/SEQ ID NO: 228; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H46L17 (cadena H, H46-M58/SEQ ID NO: 229; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H57L17 (cadena H, H57-M58/SEQ ID NO: 230; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H71L17 (cadena H, H71-M58/SEQ ID NO: 231; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H78L17 (cadena H, H78-M58/SEQ ID NO: 232; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H92L17 (cadena H, H92-M58/SEQ ID NO: 233; cadena L, L17/SEQ ID NO: 238), H97L50 (cadena H, H97-M58/SEQ ID NO: 234; cadena L, L50/SEQ ID NO: 239) y H98L50 (cadena H, H98-M58/SEQ ID NO: 235; cadena L, L50/SEQ ID NO: 239). Se produjo y purificó cada variante mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se evaluó cada variante para determinar la afinidad por NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 10 y el método que usa BaF/NR10 tal como se describió en el ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID NO: 136; cadena L, L0/SEQ ID NO: 56). El resultado de la medición de afinidad se muestra en la tabla 16, y la actividad biológica determinada usando BaF/NR10 se muestra en las figuras 25-1 y 25-2. Se mostró que tanto la afinidad como la actividad biológica de cada anticuerpo eran casi iguales o mayores que las de H0L0.

Tabla 16

Muestra	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	2,1E+05	8,8E-04	4,2E-09
H28L17	6,4E+05	3,3E-04	5,2E-10
H30L17	6,8E+05	5,7E-04	8,3E-10
H34L17	3,4E+05	1,2E-03	3,6E-09
H42L17	5,7E+05	3,7E-04	6,5E-10
H44L17	6,1E+05	7,2E-04	1,2E-09
H46L17	2,9E+05	1,3E-03	4,6E-09
H57L17	7,1E+05	5,5E-04	7,7E-10
H71L17	3,7E+05	1,2E-03	3,3E-09
H78L17	6,1E+05	7,0E-04	1,1E-09
H92L17	3,1E+05	1,3E-03	4,1E-09
H97L50	3,6E+05	1,3E-03	3,5E-09
H98L50	2,9E+05	1,3E-03	4,6E-09

[Ejemplo 13] Análisis del dominio de unión de anticuerpo neutralizante anti-NR10

(1) Preparación de antígenos silvestres y quiméricos de ser humano/ratón

Se fusionaron los genes que codifican para dominios extracelulares silvestres de ser humano y ratón y dominios extracelulares quiméricos de NR10 (hhh (SEQ ID NO: 258), mmm (SEQ ID NO: 259), hhm (SEQ ID NO: 260), mmh (SEQ ID NO: 261), hmm (SEQ ID NO: 262), mhm (SEQ ID NO: 263) y mhh (SEQ ID NO: 264)), a etiqueta de His y etiqueta de Myc (HHHHHHEQKLISEEDL/ SEQ ID NO: 287) en sus extremos C-terminales, se insertaron en un vector de expresión en animales, y se expresaron de manera transitoria usando el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen™). En la figura 26 se muestran diagramas esquemáticos para los NR10-ECD silvestres y quiméricos de ser humano/ratón.

Se purificaron los antígenos silvestres y quiméricos de ser humano/ratón (hhh, mmm, hhm, mmh, hmm, mhm y mhh) a partir de sobrenadantes de cultivo mediante cromatografía en columna de Ni-NTA Superflow. Específicamente, se cargó 1 ml de Ni-NTA Superflow (QIAGEN) sobre una columna vacía Poly-Prep (BioRad), y se añadieron a la misma 30 ml de cada sobrenadante de cultivo. Tras lavar con D-PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) que contenía cloruro de sodio 150 mM e imidazol 20 mM, se eluyó la columna con D-PBS que contenía cloruro de sodio 150 mM e imidazol 250 mM. Se sometieron las fracciones eluidas a intercambio de tampón con D-PBS y se concentraron usando Amicon-Ultra (Millipore) con un punto de corte de peso molecular de 10 K.

(2) Detección de antígeno de unión mediante inmunotransferencia de tipo Western

Se sometió cada uno de los antígenos silvestres y quiméricos de ser humano/ratón preparados a electroforesis a 0,5 µg/carril en tres geles de poliacrilamida al 4-20% (Daiichi Pure Chemicals Co.). Se sometieron las proteínas a electrotransferencia sobre membranas de PVDF (Millipore) en un aparato de transferencia semiseco, y se bloquearon las membranas con TBS que contenía leche desnatada al 5%. Se incubó una membrana con 5 µg/ml de H44M58L17 (sistema de detección para anticuerpo humanizado anti-NR10 humana); otra con 5 µg/ml de ND41 (sistema de detección para anticuerpo de ratón anti-NR10 humana); y la otra con anticuerpo anti-Myc (SantaCruz, n.º de cat. sc-789) diluido 500 veces con TBS que contenía leche desnatada al 5% (sistema de detección para etiqueta de Myc) a temperatura ambiente durante una hora.

Tras lavar tres veces con TBS que contenía Tween™ 20 al 0,05%, se incubaron los anticuerpos secundarios con las membranas. Se usó anticuerpo de cabra anti-IgGγ de ser humano marcada con fosfatasa alcalina (BIOSOURCE, n.º de cat. AH10305) para detectar anticuerpo humanizado anti-NR10 humana; se usó anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con fosfatasa alcalina (SantaCruz, n.º de cat. sc-2008) para detectar anticuerpo de ratón anti-NR10 humana; y se usó anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con fosfatasa alcalina (SantaCruz, n.º de cat. sc-2057) para detectar etiqueta de Myc. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente durante una hora. Tras lavar cuatro veces con TBS que contenía Tween™ 20 al 0,05% durante tres minutos, se llevó a cabo un desarrollo de color usando un sistema de 1 componente de sustrato de fosfatasa BCIP/NBT (KPL). Se preparó TBS (solución salina tamponada con Tris) usada en este caso mediante disolución de un paquete de TBS (solución salina tamponada con Tris) en polvo (TaKaRa) en 1 l de agua destilada. El resultado se muestra en la figura 27.

Cuando se usó el anticuerpo humanizado o anticuerpo de ratón, sólo se detectó la unión para hhh, hhm y hmm, que son dominios extracelulares de NR10.

[Ejemplo de referencia 1] Aislamiento de genes de NR10, OSMR e IL-31 de macaco cangrejero

Puesto que se consideró que la reactividad cruzada y actividad de neutralización en macacos cangrejeros era importante para la evaluación de la seguridad en la fase preclínica, se aislaron los genes de NR10 y OSMR de macaco cangrejero. Se diseñaron cebadores basándose en información publicada del genoma del macaco Rhesus y otros, y se amplificaron satisfactoriamente los genes de NR10 y OSMR mediante PCR a partir de ADNc pancreático de macaco cangrejero. Las secuencias de los genes de NR10, OSMR e IL-31 de macaco cangrejero aislados se muestran en SEQ ID NO: 65, 69 y 67, respectivamente, y las secuencias de aminoácidos de NR10, OSMR e IL-31 de macaco cangrejero se muestran en SEQ ID NO: 66, 70 y 68, respectivamente.

[Ejemplo de referencia 2] Establecimiento de líneas celulares Ba/F3 que expresan NR10 y OSMR

Se insertó el ADNc de NR10 humana de longitud completa (SEQ ID NO: 75) en el vector de expresión pCOS1 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 228, págs. 838-45, 1996), y el vector resultante se denominó pCosNR10.3. Se aisló un ADNc de receptor de oncostatina M (OSMR, n.º de registro de GenBank NM003999) mediante PCR a partir de una biblioteca placentaria humana, y se construyó el vector de expresión pCos1-hOSMR de la misma manera. Se introdujeron simultáneamente 10 µg de cada uno de los vectores en la línea celular derivada de células pro-B dependientes de IL-3 de ratón, Ba/F3, mediante electroporación (BioRad Gene Pulser, 960 µF, 0,33 kV). Tras la introducción, se añadió IL-31 humana (R&D Systems), y se cultivaron las células para obtener una línea celular (célula hNR10/hOSMR/BaF3) que prolifera de manera dependiente de IL-31. Además, se insertó el gen de IL-31 de macaco cangrejero (SEQ ID NO: 67) en un vector de expresión en células de mamífero y se introdujo en la línea celular CHO, DG44. Se obtuvo el sobrenadante de cultivo resultante como IL-31 de macaco cangrejero. Como con hNR10/hOSMR/BaF3, se insertaron los genes de NR10 y OSMR de macaco cangrejero de longitud completa en el vector de expresión pCOS1 y se expresaron en células Ba/F3, y se estableció una línea celular dependiente de IL-31 de macaco cangrejero (célula cynNR10/cynOSMR/BaF3) usando el sobrenadante de cultivo descrito anteriormente.

[Ejemplo de referencia 3] Establecimiento de líneas celulares CHO que expresan NR10

5 Se insertaron cada uno de los genes para NR10 humana que carece de dominio citoplasmático (SEQ ID NO: 73) y NR10 de macaco cangrejero que carece de dominio citoplasmático (SEQ ID NO: 71) en un vector de expresión en células de mamífero. Se linealizaron los vectores resultantes con una enzima de restricción, y entonces se introdujeron en la línea celular CHO, DG44, mediante electroporación (BioRad Gene Pulser, 25 μ F, 1,5 kV). Tras la selección farmacológica, se seleccionaron células que expresaban NR10 y se establecieron mediante análisis con FCM usando anticuerpo anti-NR10 humana. La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del gen de NR10 humana que carece de dominio citoplasmático (SEQ ID NO: 73) se muestra en SEQ ID NO: 74, y la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del gen de NR10 de macaco cangrejero que carece de dominio citoplasmático (SEQ ID NO: 71) se muestra en SEQ ID NO: 72.

[Ejemplo de referencia 4] Preparación de proteína NR10 (dominio extracelular)

15 Se usó el ADNc de NR10 humana como molde para amplificar únicamente el dominio extracelular mediante PCR. Entonces se fusionó la región amplificada con una secuencia de etiqueta FLAG en el extremo C-terminal y se insertó en un vector de expresión en células de mamífero. Se introdujeron diez μ g del vector linealizado en la línea celular de ovario de hámster chino, DG44, mediante electroporación (BioRad Gene PulserII, 25 μ F, 1,5 kV). Se obtuvo una línea celular que mostraba un alto nivel de expresión. Se purificó el sobrenadante de la línea celular cultivada a gran escala usando una columna de anticuerpo anti-FLAG (Sigma) y filtración en gel para obtener NR10 soluble. La secuencia de nucleótidos de NR10 soluble se muestra en SEQ ID NO: 77, y la secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID NO: 78.

20 [Ejemplo de referencia 5] Preparación de anticuerpos anti-NR10 humana

25 Se inmunizaron ratones con proteína NR10 humana (dominio extracelular) (descrito en el ejemplo de referencia 4), y se prepararon hibridomas mediante un método convencional. Se evaluaron los sobrenadantes de cultivo de estos hibridomas para determinar la actividad de neutralización usando la línea celular dependiente de IL-31 humana (célula hNR10/hOSMR/BaF3) descrita en el ejemplo de referencia 2, y de ese modo se obtuvo NA633 que tiene una actividad de neutralización de NR10.

30 Además, se llevó a cabo la inmunización con ADN mediante pistola génica impulsada por gas He usando un vector de expresión en mamíferos que portaba el gen de NR10 humana de longitud completa (SEQ ID NO: 75), y se prepararon hibridomas mediante un método convencional. Se evaluaron los sobrenadantes de cultivo de estos hibridomas para determinar la actividad de neutralización usando la línea celular dependiente de IL-31 humana (célula hNR10/hOSMR/BaF3) descrita en el ejemplo de referencia 2, y de ese modo se obtuvo ND41 que tiene una actividad de neutralización de NR10.

[Ejemplo de referencia 6] Preparación de anticuerpo quimérico humano

35 Las secuencias de aminoácidos de regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de NA633 se muestran en SEQ ID NO: 104 y 108, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena pesada de NA633 se muestran en SEQ ID NO: 105, 106 y 107, respectivamente, mientras que las de CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de cadena ligera se muestran en SEQ ID NO: 109, 110 y 111, respectivamente. Además, se produjo un anticuerpo quimérico entre estas regiones variables de ratón y región constante humana (cadena H, γ 1; cadena L, κ) mediante un método convencional.

40 [Ejemplo de referencia 7] Preparación de huPM1-SKSC en el que se reduce la heterogeneidad de IgG2 silvestre sin pérdida de estabilidad

45 Puesto que el anticuerpo NS22 es un anticuerpo neutralizante de NR10, su unión al receptor de Fc γ puede ser desfavorable teniendo en cuenta la inmunogenicidad y los efectos adversos. Un posible método para reducir la unión al receptor de Fc γ es seleccionar IgG2 o IgG4 en lugar de IgG1 como isotipo de la región constante (Ann Hematol. junio de 1998; 76(6): 231-48.). Desde el punto de vista del receptor I de Fc γ y la retención en plasma, IgG2 se ha considerado más deseable que IgG4 (Nat Biotechnol. dic. de 2007; 25(12): 1369-72). Mientras tanto, cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, las propiedades de la proteína, particularmente homogeneidad y estabilidad, son sumamente importantes. Se ha notificado que el isotipo IgG2 tiene una heterogeneidad muy alta resultante de enlaces disulfuro en la región bisagra (J Biol Chem. 6 de jun. de 2008; 283(23): 16206-15.). No es fácil, y sería más costoso, fabricarlo como producto farmacéutico a gran escala al tiempo que se mantiene la diferencia en la heterogeneidad de sustancias deseadas/relacionadas entre productos resultantes del anterior. Por consiguiente, se desea que la sustancia se componga de una única sustancia tanto como sea posible. Por tanto, cuando se desarrollan anticuerpos de isotipo IgG2 como productos farmacéuticos, se prefiere reducir la heterogeneidad resultante de enlaces disulfuro, sin reducir la estabilidad.

55 Con el fin de reducir la heterogeneidad de la IgG2 silvestre, se sustituyeron las cisteínas en la región bisagra y el dominio CH1 de IgG2. Como resultado del examen de diversas variantes, SKSC (SEQ ID NO: 62), que es una región constante obtenida mediante alteración de la cisteína en la posición 131 y arginina en la posición 133 en la

numeración de EU (Sequences of Proteins of immunological interest, NIH Publication n.º 91-3242) dentro del dominio CH1 de cadena H de la secuencia de región constante de IgG2 silvestre por serina y lisina, respectivamente, y alteración de la cisteína en la posición de numeración de EU 219 en la región bisagra superior de la cadena H por serina, podía reducir la heterogeneidad sin disminuir la estabilidad. Mientras tanto, otros posibles métodos para reducir la heterogeneidad son alterar sólo la cisteína en la posición de numeración de EU 219 en la región bisagra superior de la cadena H por serina, y alterar sólo la cisteína en la posición de numeración de EU 220 por serina. Por tanto, se produjeron SC de región constante (SEQ ID NO: 153) en la que la cisteína en la posición de numeración de EU 219 en IgG2 se ha alterado por serina, y CS de región constante (SEQ ID NO: 154) en la que la cisteína en la posición de numeración de EU 220 en IgG2 se ha alterado por serina.

Se usaron como cadena H huPM1-SC (SEQ ID NO: 157), huPM1-CS (SEQ ID NO: 158), huPM1-IgG1 (SEQ ID NO: 159), huPM1-IgG2 (SEQ ID NO: 160) y huPM1-SKSC (SEQ ID NO: 161), que se prepararon combinando las regiones constantes producidas como anteriormente, IgG1 (SEQ ID NO: 60) e IgG2 (SEQ ID NO: 132) con la región variable del anticuerpo anti-receptor de IL-6 humanizado (región variable de cadena H, huPM1-VH/SEQ ID NO: 155; región variable de cadena L huPM1-VL/SEQ ID NO: 156) (Cancer Res. 15 de feb. de 1993; 53(4): 851-6), y se usó como cadena L huPM1-L (SEQ ID NO: 162), para producir cada anticuerpo. Se expresó y purificó cada anticuerpo mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se compararon los anticuerpos entre sí en cuanto a la heterogeneidad. Se evaluó la heterogeneidad de huPM1-IgG1, huPM1-IgG2, huPM1-SC, huPM1-CS y huPM1-SKSC mediante cromatografía de intercambio catiónico. Se llevó a cabo la cromatografía usando una columna ProPac WCX-10 (Dionex), acetato de sodio 20 mM (pH 5,0) como fase móvil A, y acetato de sodio 20 mM/NaCl 1 M (pH 5,0) como fase móvil B, con una velocidad de flujo y un gradiente apropiados. El resultado de la evaluación mediante cromatografía de intercambio catiónico se muestra en la figura 12.

Tal como se muestra en la figura 12, la conversión de la región constante de IgG1 en IgG2 aumentó la heterogeneidad. En cambio, la heterogeneidad se redujo notablemente mediante la conversión de la región constante en SKSC. Mientras que SC de región constante dio como resultado una reducción considerable de la heterogeneidad como en SKSC, CS de región constante no mejoró suficientemente la heterogeneidad.

Cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, generalmente se desea que el anticuerpo tenga una alta estabilidad además de baja heterogeneidad para la producción de preparaciones estables. Por tanto, para evaluar la estabilidad, se determinó la temperatura del punto medio de desnaturalización térmica (valor de T_m) mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) (VP-DSC; Microcal). La temperatura del punto medio de desnaturalización térmica (valor de T_m) sirve como indicador de la estabilidad. Con el fin de preparar preparaciones estables como productos farmacéuticos, se prefiere una mayor temperatura del punto medio de desnaturalización térmica (valor de T_m) (J Pharm Sci. abr. de 2008; 97(4): 1414-26.). Por tanto, se dializaron huPM1-IgG1, huPM1-IgG2, huPM1-SC, huPM1-CS y huPM1-SKSC frente a una disolución de acetato de sodio 20 mM/NaCl 150 mM (pH 6,0) (EasySEP; TOMY), y se llevó a cabo la medición de DSC usando aproximadamente 0,1 mg/ml de proteína a una velocidad de calentamiento de 1°C/min entre 40 y 100°C. Las curvas de desnaturalización obtenidas mediante DSC se muestran en la figura 13. Los valores de T_m de los dominios de Fab se indican en la tabla 17 a continuación.

Tabla 17

Nombre	T _m /°C
huPM1-IgG1	94,8
huPM1-IgG2	93,9
huPM1-SC	86,7
huPM1-CS	86,4
huPM1-SKSC	93,7

Los valores de T_m de huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2 eran casi iguales, concretamente, de aproximadamente 94°C (IgG2 era menor en aproximadamente 1°C). Mientras tanto, los valores de T_m de huPM1-SC y huPM1-CS eran de aproximadamente 86°C, lo cual era significativamente menor a los de huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2. Por otro lado, el valor de T_m de huPM1-SKSC era de aproximadamente 94°C, y casi el mismo que huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2. Puesto que la estabilidad de huPM1-SC y huPM1-CS era notablemente menor a la de IgG2, huPM1-SKSC en la que la cisteína en el dominio de CH1 también se ha alterado por serina puede preferirse más en el desarrollo de productos farmacéuticos. La disminución significativa del valor de T_m de huPM1-SC y huPM1-CS en comparación con IgG2 puede deberse al patrón de enlaces disulfuro de huPM1-SC y huPM1-CS que es diferente del de IgG2.

Además, la comparación de curvas de desnaturalización de DSC mostró que el pico de desnaturalización para el dominio de Fab era agudo en huPM1-IgG1 y huPM1-SKSC, mientras que era más ancho en huPM1-SC y huPM1-CS que los dos anteriores, y huPM1-IgG2 dio un pico con hombro en el lado de menor temperatura del pico de desnaturalización del dominio de Fab. Generalmente el pico de desnaturalización en DSC se vuelve agudo en el caso de un único componente, pero puede volverse ancho cuando están presentes dos o más componentes con valores de T_m diferentes (concretamente, heterogeneidad). Por tanto, se sugirió que huPM1-IgG2, huPM1-SC y

huPM1-CS contenían dos o más componentes, y la heterogeneidad de IgG2 natural no se redujo en huPM1-SC y huPM1-CS. Estos hallazgos sugieren que las cisteínas presentes tanto en la región bisagra como en el dominio de CH1 están implicadas en la heterogeneidad de IgG2 natural, y es necesario alterar no sólo la cisteína en la región bisagra sino también la del dominio de CH1 para disminuir la heterogeneidad en DSC. Además, tal como se describió anteriormente, sólo es posible alcanzar una estabilidad equivalente a la de IgG2 natural mediante alteración no sólo de la cisteína en la región bisagra sino también la del dominio de CH1.

Tal como se describió anteriormente, en cuanto a la regiones constantes en las que se ha reducido la heterogeneidad resultante de la región bisagra de IgG2, se descubrió que SC y CS, que son regiones constantes en las que sólo la cisteína en la región bisagra se ha sustituido por serina, pueden ser insuficientes desde el punto de vista de la heterogeneidad y la estabilidad, y que sólo es posible reducir significativamente la heterogeneidad al tiempo que se mantiene la estabilidad comparable a IgG2 mediante sustitución adicional de la cisteína en la posición de numeración de EU 131 en el dominio de CH1 por serina. Tales regiones constantes incluyen SKSC.

[Ejemplo de referencia 8] Producción y evaluación de región constante optimizada, no de unión al receptor de Fc γ , M14

En el dominio de unión al receptor de Fc γ de la región constante de IgG2, los residuos en las posiciones de numeración de EU 233, 234, 235 y 236 son de tipo no de unión, mientras que los residuos en las posiciones de numeración de EU 327, 330 y 331 son diferente de los de IgG4, que son de tipo no de unión. Por tanto, es necesario alterar los aminoácidos en las posiciones de numeración de EU 327, 330 y 331 por la secuencia de IgG4 (G2 Δ a en Eur J Immunol. ago. de 1999; 29(8):2613-24). Sin embargo, puesto que el aminoácido en la posición de numeración de EU 339 es alanina en IgG4 mientras que es treonina en IgG2, la simple alteración de los aminoácidos en las posiciones de numeración de EU 327, 330 y 331 por la secuencia de IgG4 generará una nueva secuencia peptídica de 9 aminoácidos que no se produce de manera natural que puede ser un péptido de epítipo de células T, provocando así un riesgo de inmunogenicidad. Por tanto, se encontró que la aparición de la nueva secuencia peptídica podía prevenirse mediante alteración de la treonina en la posición de numeración de EU 339 en IgG2 por alanina, además de las alteraciones descritas anteriormente. Además de las mutaciones descritas anteriormente, se mutó la metionina en la posición de numeración de EU 397 a valina para mejorar la estabilidad de IgG2 en condiciones ácidas. Además, en SKSC (SEQ ID NO: 62) producida en el ejemplo de referencia 7, en la que la heterogeneidad resultante de los enlaces disulfuro en la región bisagra se ha mejorado, la introducción de mutaciones en las posiciones 131 y 133 generará una nueva secuencia peptídica de 9 aminoácidos que no se produce de manera natural que puede ser un péptido de epítipo de células T, provocando así un riesgo de inmunogenicidad. Por tanto, se convirtió la secuencia peptídica alrededor de las posiciones 131 a 139 en la misma que IgG1 mediante mutación del ácido glutámico en la posición de numeración de EU 137 a glicina y mutación de la serina en la posición de numeración de EU 138 a glicina. Se produjo la secuencia de región constante M14 (SEQ ID NO: 129) mediante introducción de todas las mutaciones anteriores.

Se llevó a cabo la expresión y purificación de huPM1-M14, preparado usando huPM1-M14 como cadena H y huPM1-L (SEQ ID NO: 162) como cadena L, mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 7. Se evaluaron los huPM1-M14 (SEQ ID NO: 163), huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2 preparados para determinar la heterogeneidad usando cromatografía de intercambio catiónico mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 7.

Tal como se muestra en la figura 14, la heterogeneidad también se redujo en huPM1-M14 como en huPM1-SKSC.

[Ejemplo de referencia 9] Preparación de huPM1-M58 con heterogeneidad C-terminal de cadena H reducida y farmacocinética mejorada

Preparación de molécula de huPM1-M58

huPM1 es un anticuerpo de IgG1. Para la heterogeneidad en la secuencia C-terminal de la cadena H de anticuerpo de IgG, se ha notificado la deleción del residuo de lisina C-terminal y la amidación del grupo amino C-terminal debido a la deleción de los dos aminoácidos C-terminales, glicina y lisina (Anal Biochem. 1 de ene. de 2007; 360(1): 75-83). También en huPM1, aunque el componente principal es una secuencia en la que la lisina C-terminal codificada por la secuencia de nucleótidos se ha delecionado mediante modificación postraduccional, también hay un componente minoritario en el que sigue estando la lisina y un componente minoritario en el que el grupo amino C-terminal se amida debido a la deleción tanto de glicina como de lisina, lo cual contribuye a la heterogeneidad. Producir un producto farmacéutico a gran escala al tiempo que se mantiene la diferencia en la heterogeneidad de sustancias deseadas/relacionadas entre productos no es fácil sino que más bien da como resultado un aumento del coste, y por tanto se desea que la sustancia se componga de una única sustancia tanto como sea posible. Cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, se desea la reducción de la heterogeneidad. Por tanto, se desea que el extremo C-terminal de la cadena H no tenga heterogeneidad cuando se desarrolla como producto farmacéutico. También es deseable prolongar la semivida en plasma del anticuerpo con el fin de reducir la dosis de anticuerpo.

Por tanto, se introdujeron las alteraciones descritas a continuación para preparar una región constante novedosa en la que se ha reducido la heterogeneidad en el extremo C-terminal de la cadena H, también se ha mejorado la

farmacocinética en comparación con huPM1-IgG1, y también se ha reducido la heterogeneidad derivada de IgG2 silvestre sin pérdida de estabilidad.

Específicamente, en huPM1-SKSC, que tiene alta estabilidad y en el que se reduce la heterogeneidad anteriormente mencionada relacionada con anticuerpos con regiones constantes de isotipo IgG2, se sustituyó el ácido glutámico en la posición de numeración de EU 137 por glicina; la serina en la posición 138 por glicina; la histidina en la posición 268 por glutamina; la arginina en la posición 355 por glutamina; y la glutamina en la posición 419 por ácido glutámico. Además de las sustituciones anteriores, se deleccionaron la glicina y la lisina en las posiciones 446 y 447 para reducir la heterogeneidad del extremo C-terminal de cadena H, obteniendo así huPM1-M58 (SEQ ID NO: 164). Se expresó y se purificó huPM1-M58 preparado usando huPM1-M58 como cadena H y huPM1-L (SEQ ID NO: 162) como cadena L mediante el método descrito en el ejemplo 4.

Se evaluaron huPM1-M58, huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2 para determinar la heterogeneidad y estabilidad mediante los métodos descritos en el ejemplo 5 usando cromatografía de intercambio catiónico y DSC, respectivamente.

El resultado de DSC se muestra en la tabla 18. Tal como se muestra en las figuras 13 y 16, se encontró que huPM1-M58 mostraba una heterogeneidad reducida sin pérdida de estabilidad como en huPM1-SKSC.

Tabla 18

Nombre	T _m /°C
huPM1-IgG1	94,8
huPM1-IgG2	93,9
huPM1-SKSC	93,7
huMP1-M58	93,7

Evaluación de huPM1-M58 para la retención en plasma

La retención prolongada (eliminación lenta) de molécula de IgG en plasma se debe a la función de FcRn, que se sabe que es un receptor salvaje de molécula de IgG (Nat Rev Immunol. sep. de 2007; 7(9): 715-25). Cuando se incorporan en endosomas mediante pinocitosis, las moléculas de IgG se unen a FcRn expresado en endosomas en las condiciones ácidas dentro del endosoma (aproximadamente pH 6,0). Mientras que las moléculas de IgG que no se unen a FcRn se transfieren a, y degradan en, lisosomas, las unidas a FcRn se translocan a la superficie celular y entonces se liberan de FcRn al plasma de nuevo en las condiciones neutras en plasma (aproximadamente pH 7,4).

Se sabe que los anticuerpos de tipo IgG incluyen isotipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Se notifica que las semividas en plasma de estos isotipos en seres humanos son de aproximadamente 36 días para IgG1 e IgG2; de aproximadamente 29 días para IgG3; y de 16 días para IgG4 (Nat. Biotechnol. dic. de 2007; 25(12): 1369-72). Por tanto, se cree que la retención de IgG1 e IgG2 en plasma es la más larga. En general, los isotipos de anticuerpos usados como agentes farmacéuticos son IgG1, IgG2 e IgG4. Los métodos notificados para mejorar adicionalmente la farmacocinética de estos anticuerpos de IgG incluyen métodos para mejorar la actividad de unión a FcRn humano descrita anteriormente mediante alteración de la secuencia de la región constante de IgG (J. Biol. Chem. 19 de ene. de 2007; 282(3): 1709-17; J. Immunol. 1 de ene. de 2006; 176(1): 346-56).

Hay diferencias de especie entre FcRn de ratón y FcRn humano (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 5 de dic. de 2006; 103(49): 18709-14). Por tanto, para predecir la retención de anticuerpos de IgG que tienen una secuencia de región constante alterada en plasma humano, puede ser deseable evaluar la unión a FcRn humano y la retención en plasma en ratones transgénicos para FcRn humano (Int. Immunol. dic. de 2006; 18(12): 1759-69).

Evaluación de la unión a FcRn humano

FcRn es un complejo de FcRn y β 2-microglobulina. Se prepararon cebadores de ADN de oligo basándose en la secuencia de gen de FcRn humano publicada (J. Exp. Med. (1994) 180 (6), 2377-2381). Se preparó un fragmento de ADN que codificaba para todo el gen mediante PCR usando ADNc humano (Human Placenta Marathon-Ready cDNA, Clontech) como molde y los cebadores preparados. Usando el fragmento de ADN obtenido como molde, se amplificó un fragmento de ADN que codificaba para el dominio extracelular que contenía la región señal (Met1-Leu290) mediante PCR, y se insertó en un vector de expresión en células animales (la secuencia de aminoácidos de FcRn humano/SEQ ID NO: 165). Asimismo, se prepararon cebadores de ADN de oligo basándose en la secuencia de gen de β 2-microglobulina humana publicada (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002)). Se preparó un fragmento de ADN que codificaba para todo el gen mediante PCR usando ADNc humano (Hu-Placenta Marathon-Ready cDNA, CLONTECH) como molde y los cebadores preparados. Usando el fragmento de ADN obtenido como, se amplificó un fragmento de ADN que contenía la β 2-microglobulina completa que contenía la región señal (Met1-Met119) mediante PCR y se insertó en un vector de expresión en células animales (la secuencia de aminoácidos de β 2-microglobulina humana/SEQ ID NO: 166).

Se expresó FcRn humano soluble mediante el siguiente procedimiento. Se introdujeron los plásmidos preparados para FcRn y β 2-microglobulina humanos en la línea celular derivada de cáncer de riñón embrionario humano, HEK293H (Invitrogen) usando suero bovino fetal al 10% (Invitrogen) mediante lipofección. Se recogió el

sobrenadante de cultivo resultante y se purificó usando IgG Sepharose 6 Fast Flow (Amersham Biosciences) mediante el método descrito en J. Immunol. 1 de nov. de 2002; 169(9):5171-80. Entonces se llevó a cabo una purificación adicional usando HiTrap Q HP (GE Healthcare).

5 Se evaluó la unión a FcRn humano usando Biacore 3000. Se unió un anticuerpo a proteína L o anticuerpo de conejo anti-cadena Kappa de IgG humana inmovilizado sobre un chip sensor, se añadió FcRn humano como analito para su interacción con el anticuerpo, y se calculó la afinidad (KD) a partir de la cantidad de FcRn humano unido. Específicamente, se inmovilizó proteína L sobre el chip sensor CM5 (BIACORE) mediante el método de acoplamiento de amina usando tampón fosfato de Na 50 mM (pH 6,0) que contenía NaCl 150 mM como tampón de
10 se corrida. Entonces, se diluyó un anticuerpo con el tampón de corrida que contenía Tween20 al 0,02%, y se inyectó y se permitió que se uniera al chip. Entonces se inyectó FcRn humano para evaluar la actividad de unión del anticuerpo al FcRn humano.

Se calculó la afinidad usando el software BIAevaluation. Se usó el sensograma obtenido para calcular la cantidad de hFcRn unido al anticuerpo inmediatamente antes del final de la inyección de FcRn humano. Esto se ajustó mediante el método de afinidad en estado estacionario para calcular la afinidad de FcRn humano por el anticuerpo.

15 Evaluación predictiva de la retención en plasma de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en ser humano usando FcRn humano

Se evaluaron las actividades de unión de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 a FcRn humano usando BIAcore. Tal como se muestra en la tabla 19, la actividad de unión de huPM1-M58 fue aproximadamente 1,4 veces mayor que la de huPM1-IgG1.

20 Tabla 19

	KD (μ M)
huPM1-IgG1	1,62
huPM1-M58	1,17

Evaluación de la retención en plasma en ratones transgénicos para FcRn humano

25 Se evaluó la farmacocinética en ratones transgénicos para FcRn humano (ratones B6.mFcRn-/-hFcRn Tg line 276 +/-; Jackson Laboratories) mediante el siguiente procedimiento. Se administró un anticuerpo por vía intravenosa una vez a una dosis de 1 mg/kg a ratones, y se extrajo sangre en puntos de tiempo apropiados. Se centrifugó inmediatamente la sangre extraída a 15.000 rpm durante 15 minutos a 4°C para obtener plasma. Se almacenó el plasma separado en un congelador a -20°C o menos hasta su uso. Se determinó la concentración en plasma mediante ELISA.

Evaluación predictiva de la retención en plasma de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en ser humano usando ratones transgénicos para FcRn humano

30 Se evaluó la retención en plasma de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en ratones transgénicos para FcRn humano. Tal como se muestra en la figura 17, el resultado demuestra que se mejoró la farmacocinética de huPM1-M58 en comparación con huPM1-IgG1. Se sugirió que la actividad de unión a FcRn humano estaba correlacionada con la retención en plasma en ratones transgénicos para FcRn humano.

[Ejemplo de referencia 10] Medición de la afinidad en la reacción antígeno-anticuerpo usando Biacore

35 Se llevó a cabo el análisis cinético de la reacción antígeno-anticuerpo usando Biacore T100 (GE Healthcare Biosciences). Se midió la interacción antígeno-anticuerpo mediante inmovilización de rec-proteína A (a continuación en el presente documento proteína A) (ZYMED) sobre un chip sensor, captura de un anticuerpo sobre la proteína A inmovilizada, y entonces reacción del antígeno como analito. Se usaron diversas concentraciones de rhNR10 como antígeno. Se calcularon los parámetros cinéticos, la constante de velocidad de asociación k_a (1/Ms) y la constante de
40 velocidad de disociación k_d (1/s), a partir de los sensogramas obtenidos mediante la medición. Entonces, se determinó K_D (M) basándose en las constantes de velocidad. Se determinó cada parámetro usando el software de evaluación Biacore T100 versión 1.1 (GE Healthcare Biosciences).

Inmovilización de proteína A sobre chip sensor

45 Se inmovilizó proteína A sobre todas las celdas de flujo del chip sensor CM5 (GE Healthcare Biosciences) mediante el método de acoplamiento de amina. Se llevó a cabo el experimento usando HBS-EP+ (HEPES 10 mM, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, tensioactivo P20 al 0,05% v/v) como tampón de corrida a una velocidad de flujo de 10 μ l/min. Se activaron los grupos carboxilo de carboximetildextrano en el chip sensor con 100 μ l de una mezcla 1:1 de EDC (clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) 75 mg/ml y NHS (N-hidroxisuccinimida) 11,5 mg/ml, y se permitió que fluyese la proteína A preparada a 50 μ g/ml usando tampón acetato 10 mM (pH 4,5) para la reacción.
50 Entonces, se permitió que fluyesen 100 μ l de clorhidrato de etanolamina 1 M (pH 8,5) para inactivar los grupos activos sin reaccionar. Por último, se inmovilizaron aproximadamente de 4000 a 5000 UR. Se llevó a cabo el

experimento a 25°C en todo momento.

Medición de la afinidad en la reacción antígeno-anticuerpo entre rhNR10 y anticuerpo capturado sobre proteína A

5 El tampón de corrida usado fue HBS-EP+. Se preparó cada anticuerpo a 0,25 µg/ml, o se preparó de modo que se unieran aproximadamente 100 UR a proteína A. Se preparó rhNR10 usada como analito a 0, 38,5, 77,0 y 154 nM, o a 0, 19,25 y 77,01 nM usando HBS-EP+. En la medición, en primer lugar, se capturó la disolución de anticuerpo sobre proteína A, y se hizo reaccionar una disolución de analito a una velocidad de flujo de 20 µl/min durante tres minutos. Entonces, se cambió la disolución a HBS-EP+, y se midió la fase de disociación durante cinco minutos. Tras la medición de la fase de disociación, se regeneró el chip sensor mediante lavado con glicina-HCl 10 mM (pH 1,5). Se analizaron cinéticamente los sensogramas obtenidos usando el software de análisis de datos específico de Biacore, software de evaluación Biacore T100 versión 1.1.

Aplicabilidad industrial

Los anticuerpos anti-NR10 obtenidos mediante los presentes inventores presentan una actividad de neutralización eficaz contra R10, y son útiles, por ejemplo, como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias.

Lista de secuencias

15 <110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> Anticuerpos anti-NR10 y su uso

<130> C1-A0712Y1PPP

<150> Documento PCT/JP2008/072152

<151> 05-12-2008

20 <150> Documento PCT/JP2009/054941

<151> 13-03-2009

<160> 287

<170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

25 <211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 1

Gly Tyr Ile Met Asn

1 5

30 <210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 2

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

35 Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 3

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 4

5 <211> 121

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 4

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

10 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

15 <400> 5

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
 1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 6

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
 1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

5 <400> 7

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 8

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9

15 <211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 9

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

20 <210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 10

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

Gly

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

<400> 11

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 12

<211> 121

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 13

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
 1 5 10

20 <210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 14

5 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10 <400> 15

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

15 <213> *Mus musculus*

<400> 16

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Phe Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17

20 <211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 17

Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

5 <400> 18

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ala Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 19

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 20

<211> 121

15 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 20

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

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*
 <400> 21
 Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 22
 5 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 22
 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
 1 5
 10 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 23
 15 Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 20 <400> 24
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 25

5 Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10 <400> 26

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

Gly

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

15 <213> *Mus musculus*

<400> 27

Asp Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His
1 5

<210> 28

<211> 116

20 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 28

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

ES 2 552 690 T3

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

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

<400> 29

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 30

<211> 7

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 30

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 31

15 <211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 31

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
 1 5

20 <210> 32

<211> 108

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

ES 2 552 690 T3

<400> 32

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Tyr Phe Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 33

5 <211> 1406

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 33

ES 2 552 690 T3

atgggatgga gctggatctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccaactctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc 120
 tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtgatac taactacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300
 gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360
 gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatggatga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccaccg gccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg 840
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaacca aggcagaccg 1080
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
 tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatacttcc 1320
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
 tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 34

<211> 445

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 34

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

<210> 35

<211> 716

<212> ADN

5 <213> *Mus musculus*

<400> 35

ES 2 552 690 T3

atgagtgtgc ccaactcaggt cctgggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60
 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtttttttag catggtatca gcagaaacag 180
 ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcaaaagg tgtgccatca 240
 aggttcagtg gcagtggatc tggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300
 gaagatthttg ggagttatta ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcgggtgga 360
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 36

<211> 214

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 36

ES 2 552 690 T3

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

<210> 37

<211> 1406

<212> ADN

5 <213> *Mus musculus*

<400> 37

ES 2 552 690 T3

atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccaactctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc 120
tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtggtac tagctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagtac agcctacatg 300
gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360
gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatctcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtect gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccaccc gccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagcgc accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 38

<211> 445

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

<400> 38

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 39

<211> 716

<212> ADN

5 <213> *Mus musculus*

<400> 39

atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtttttttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaaacct tagcaaaaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtgatc tggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300

gaagattttg ggagttattt ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcgggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 40

<211> 214

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 40

ES 2 552 690 T3

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

<210> 41

<211> 1406

5 <212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 41

ES 2 552 690 T3

atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gaacttcaat gaagatatcc 120
tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atgggtggtgc tgagtacaac 240
cagaagttca aggacaaggc cacattcact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300
gagctcctca gtctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360
gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttctct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 42

<211> 445

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 42

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

	115					120								125			
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val		
	130					135					140						
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val		
145					150					155					160		
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala		
				165					170					175			
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro		
			180					185					190				
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro		
		195					200					205					
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly		
	210					215					220						
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile		
225					230					235					240		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys		
				245					250					255			
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln		
			260					265					270				
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln		
		275					280					285					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu		
	290					295					300						
Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg		
305					310					315					320		
Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325					330					335			
Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro		
			340					345					350				
Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr		
		355					360					365					
Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln		
	370					375					380						
Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly		
385					390					395					400		
Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu		
				405					410					415			
Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn		
			420					425					430				
His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys					
		435					440					445					

<210> 43

ES 2 552 690 T3

<211> 716

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 43

atgagtgtgc cactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt	60
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	120
ttcacatgtc gagcaaatga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag	180
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca	240
aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct	300
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggaa ctctccgac gttcgggtgga	360
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg	600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	660
5 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc	716

<210> 44

<211> 214

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10 <400> 44

ES 2 552 690 T3

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

<210> 45

<211> 1391

5 <212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 45

ES 2 552 690 T3

atggaatgta actggatact tccttttatt ctgtcggtaa tttcaggggt ctaactcagag 60
 gttcagctcc agcagtctgg gactgtgctg gcaaggcctg gggcttccgt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttaccaac tactggatgc actgggtaaa acagaggcct 180
 ggacagggtc tagaatgat tggtgctatt tatectggaa atagtgatac tgactacaac 240
 cagaagtcca agggcaaggc caaactgact gcagtcacat ccgccagcac tgcctacatg 300
 gaactcagca gcctgacaaa tgaggactct ggggtctttt tctgtaccac tggttacgac 360
 gacttcgacc actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcagccaa aacgacaccc 420
 ccatctgtct atccactggc ccctggatct gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg 480
 ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag ccagtgcacag tgacctggaa ctctggatcc 540
 ctgtccagcg gtgtgcacac ctteccagct gtectgcagt ctgaccteta cactctgagc 600
 agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg ccagcgcgaga ccgtcacctg caacgttgcc 660
 caccgcgcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag 720
 ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag 780
 gatgtgctca ccattactct gactcctaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag 840
 gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag 900
 acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcagtga acttcccac 960
 atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtaacag tgcagctttc 1020
 cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg 1080

 tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg 1140
 ataacagact tcttcctga agacattact gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg 1200
 gagaactaca agaacactca gccatcatg gacacagatg gctcttactt cgtctacagc 1260
 aagctcaatg tgcagaagag caactgggag gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta 1320
 catgagggcc tgcacaacca ccatactgag aagagcctct cccactctcc tggtaataa 1380
 tgagcggccg c 1391

<210> 46

<211> 440

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 46

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

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

Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val
 260 265 270

Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln
 290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala
 305 310 315 320

Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro
 325 330 335

Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala
 340 345 350

Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu
 355 360 365

Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr
 370 375 380

Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr
 385 390 395 400

Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe
 405 410 415

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

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 47

<211> 725

<212> ADN

5 <213> *Mus musculus*

<400> 47

ES 2 552 690 T3

atggattttc	tggcgcagat	tttcagcttc	ttgctaataca	gtgcctcagt	tgcaatgtcc	60
agaggagaaa	atgtgctcac	ccagctctcca	gcaatcatgt	ctgcatctcc	aggggaaaag	120
gtcaccatga	cctgcagggc	cagctcaagt	gtaagttcca	gttacttgca	ctggtaccag	180
cagaagtca	gtgcctcccc	caaactctgg	atttatagca	cttccaactt	ggcttctgga	240
gtccctgctc	gcttcagtgg	cagtgggtct	gggacctctt	actatttcac	aatcagcagt	300
gtggaggctg	aagatgctgc	cacttattac	tgccagcaat	acagtgggta	cccactcacg	360
ttcggagggg	ggaccaagct	ggaaataaaa	cgggctgatg	ctgcaccaac	tgtatccatc	420
ttcccacat	ccagtgagca	gttaacatct	ggaggtgcct	cagtcgtgtg	cttcttgaac	480
aacttctacc	caaagacat	caatgtcaag	tggaagattg	atggcagtga	acgacaaaat	540
ggcgtcctga	acagttggac	tgatcaggac	agcaaagaca	gcacctacag	catgagcagc	600
accctcacgt	tgaccaagga	cgagtatgaa	cgacataaca	gctataacctg	tgaggccact	660
cacaagacat	caacttcacc	cattgtcaag	agcttcaaca	ggaatgagtg	ttaatgagcg	720
gccgc						725
<210>	48					
<211>	215					
5 <212>	PRT					
<213>	<i>Mus musculus</i>					
<400>	48					

ES 2 552 690 T3

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

<210> 49

<211> 425

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 49

ES 2 552 690 T3

ccaccatgga ctggacctgg agggctcttct gcttgctggc tgtagctcca ggtgctcact 60
cccaggtgca gctggtgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc tcagtgaagg 120
tttctgcaa ggcactctgga tacaccttca ccggctacat catgaactgg gtgcgacagg 180
cccctggaca agggcttgag tggatgggac ttattaatcc ttacaatggt ggtactagct 240
acaaccagaa gttcaagggc agagtcacga ttaccgcgga cgaatccacg agcacagcct 300
acatggagct gagcagcctg agatctgagg acacggccgt gtattactgt gcgagagatg 360
gttacgacga cggaccctat actatggact actggggcca gggcaccctc gtcacagtct 420
cctca 425

<210> 50

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 50

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

<210> 51

10 <211> 398

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

ES 2 552 690 T3

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 51

```

ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc tctgggggt cctgctactc tggctccgag      60
gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag      120
acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattha cagtttttta gcatggtatc      180
agcagaaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag      240
gggtcccac  aaggttcagt ggcagtgat  ctgggacaga tttcactctc accatcagca      300
gtctgcaacc tgaagathtt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga      360
cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacg                                398

```

<210> 52

5 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

10 <400> 52

```

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

```

<210> 53

<211> 1422

<212> ADN

15 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 53

ES 2 552 690 T3

gaattccacc atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctccaggtgc 60
 tcaactcccag gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt 120
 gaaggtttcc tgcaaggcat ctggatacac cttcaccggc tacatcatga actgggtgcg 180
 acaggcccct ggacaagggc ttgagtggat gggacttatt aatccttaca atggtggtac 240
 tagctacaac cagaagttca agggcagagt cacgattacc gcggacgaat ccacgagcac 300
 agcctacatg gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag 360
 agatggttac gacgacggac cctatactat ggactactgg ggccagggca ccctcgtcac 420
 agtctcctca gctagacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgcctt cctccaagag 480
 cacctccgag agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt 540
 gacggtgtcg tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct 600
 acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg 660
 caccagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac 720
 agttgagcgc aaatcttgtg tcgagtgcc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc 780
 gtcagtcttc ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga 840
 ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta 900
 cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag 960
 cacgttccgt gtggtcagcg tcctcacctg cgtgcaccag gactggctga acggcaagga 1020
 gtacaagtgc aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa 1080
 aaccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat 1140
 gaccaagaac caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc 1200
 cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct 1260
 ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1320
 gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1380
 gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaagc ataagcggcc gc 1422

<210> 54

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 54

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 55

<211> 719

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 55

ccaccatgga catgaggggtc cccgctcagc tctgggggt cctgctactc tggctccgag 60

gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag 120

acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattta cagtttttta gcatggtatc 180

agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag 240

gggtcccatc aaggttcagt ggcagtgat ctgggacaga tttcactctc accatcagca 300

gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga 360

cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca tctgtcttca 420

tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctggttg tgccctgctga 480

ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaggt ggataacgcc ctccaatcgg 540

gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca 600

gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaacacaa agtctacgcc tgccaagtca 660

cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa caggggagag tgttgataa 719

10 <210> 56

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 56

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

5

<210> 57

<211> 327

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 57

ES 2 552 690 T3

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcate ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
 ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagagggc caaagtacag 120
 tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
 agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
 aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
 agcttcaaca ggggagagtg ttgataa 327

<210> 58

<211> 107

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 58

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

<210> 59

10 <211> 990

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 59

ES 2 552 690 T3

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtectca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccc aacccaagc cctggtgccc cctggggggga 360
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcgatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
 agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 720
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggtcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 60

<211> 330

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 60

ES 2 552 690 T3

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

Lys 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
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 Asp Glu
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

Leu 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

<210> 61

<211> 984

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 61

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct cctccaagag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatcttggtg tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcacctg cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccattgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tcctgtctc cgggtaaatg ataa 984

<210> 62

<211> 326

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 62

ES 2 552 690 T3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

ES 2 552 690 T3

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 63

<211> 995

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 63

gctagcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgttcct acagtctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
 aaatatggtc ccccatgccc accatgccc gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 360
 ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
 gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggtta atgataagcg gccgc 995

<210> 64

<211> 326

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 65

<211> 2208

<212> ADN

5 <213> *Macaca fascicularis*

ES 2 552 690 T3

<400> 65

atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct 60
ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaa tttaacctgc 120
acttgagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct 180
tttgaaaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240
tgctcttttt tccttccaag aataacgata ccagataaatt ataccattga ggtggaagct 300
gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatggt ggagattaga ggacatagcg 360
aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420
cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaaa atatgcactt 480
cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaaa 540
gatacaaacc aaacctacaa ccttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgctcgtagct 600
ctgcatgtg cggcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660
atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtccctgaa accaactgag 720
gtggatggaa gaaggccagt gcggttgta tggagaagg caagaggagc cccagtccta 780
gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tttccagaaa acaacactaa cctcacagag 840
acagtgaaca ccaactacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900
tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccacctgag gattccagcc 960
attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020
ctagtgggta agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080
coggacatgg actcagagca cccactctt tcttgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140
tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200
atggtgcag acaaagtgg cgagccatat tccatccagg cttatgcaa agaaggcatt 1260
ccatcaaaag gtctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320
tggaaagaga ttccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380
caagctgaag gtggaaaag attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440
ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac actgttcggg tcatggccag caccagtgtc 1500
gggggaatca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560
atccttataa cttctctgat tggaggaggc cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620
tatggtctca aaaaaccaa caaattgact cacctgtgtt ggcccagtgt tccaaccct 1680
gctgaaagta gtatagccac atggcgtgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740
gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aacctgttc caccctcagt 1800
gacaagttgg ttattgacaa gtcggtggtg aactttggga atgttctgca agaaatgttc 1860

ES 2 552 690 T3

acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgagtatgtg 1920
accaccacct tcagggtga ctgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980
cctgagattc ctcccagaaa atccaatac ctacgttcga ggatgccaga agggacctgc 2040
ctagaagccg aagagcagct tctcgtttct ggtcaaagtc tagaaagtct agcaccagac 2100
catgtgcggg aggcagcggc cccaaatccg tatttgaaaa attcagtgac aaccagggaa 2160
tttcttgtgt ctcaaaaact tccagagcac accaaaggag aagtctaa 2208

<210> 66

<211> 735

<212> PRT

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 66

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Phe Pro Leu Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Gly Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Ala Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Lys Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Ser Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser Asp Met Thr
100 105 110

Cys Trp Arg Leu Glu Asp Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Glu Ile Phe
115 120 125

Ser Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Arg Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Ala Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Thr Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Met Gly Leu Gln
180 185 190

Ala Phe Thr Glu Tyr Val Val Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

ES 2 552 690 T3

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Val Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
 245 250 255
 Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Phe Pro
 260 265 270
 Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln
 275 280 285
 Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Tyr Trp Val Ser Met Ile Ser
 290 295 300
 Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Thr Thr Leu Arg Ile Pro Ala
 305 310 315 320
 Ile Gln Glu Lys Ser Phe Arg Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Leu
 325 330 335
 Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
 340 345 350
 Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Met Asp Ser Glu His Pro
 355 360 365
 Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
 370 375 380
 Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
 385 390 395 400
 Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
 405 410 415
 Lys Glu Gly Ile Pro Ser Lys Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
 420 425 430
 Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
 435 440 445
 Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460
 Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480
 Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Thr Val Arg Val Met Ala
 485 490 495
 Ser Thr Ser Ala Gly Gly Ile Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510
 Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
 515 520 525
 Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
 530 535 540

ES 2 552 690 T3

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Ser Val Pro Asn Pro
 545 550 555 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp Arg Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
 565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
 580 585 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Ser
 595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Met Phe Thr Asp Glu Ala
 610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Glu Tyr Val
 625 630 635 640

Thr His Pro Phe Arg Ala Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
 645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
 660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Cys Leu Glu Ala Glu Glu Gln Leu Leu
 675 680 685

Val Ser Gly Gln Ser Leu Glu Ser Leu Ala Pro Asp His Val Arg Glu
 690 695 700

Ala Ala Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu
 705 710 715 720

Phe Leu Val Ser Gln Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
 725 730 735

<210> 67

<211> 495

<212> ADN

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 67

atggcctctc actcagcagg ccccgcgacg tccgtgctgt ttctgctctg ctgcctggga 60
 ggctggctga cctcccacac gttgcccgtc catttctctac aaccaagtga tatacagaaa 120
 atagtcgagg aattacagtc cctctcgaag atgcttttga aagatgtgaa ggaagacaag 180
 ggggtgctcg tgtcccagaa ttacacgctg ccgtgtctca cccctgacgc ccagccgcca 240
 aacatcatcc acagcccagc catccgggca tatctcaaga caatcagaca gttagacaac 300
 aaatctgtta ttgatgagat catagagcac ctcgacaaaac tcatatttca agatgcacca 360
 gaaacaaaca tttctgtgcc aacagacacc catgaatgta aacgcttcat cctgactatt 420
 tctcaacagt tttcagagtg catggacctt gcattaaaat cgttgacttc tggagcccag 480
 caggccacca cttaa 495

<210> 68

<211> 164

<212> PRT

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 68

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

<210> 69

<211> 2934

ES 2 552 690 T3

<212> ADN

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 69

```
atggctctat ttgtagtctt tcagacaaca ttcttcttaa cattgctgtc cttgaggact      60
taccagagtg aagtcttggc tgaacgttta ccattgactc ctgtgtcact taaagtttcc      120
accaattcta tacatcagag ttgcattha caatggactg tccacaacct tccttatcat      180
caggaattga aatgggtatt tcagatccag atcagtagga ttgaaacatc caatgtcgtc      240
tgggtgggga attacagcac cactgtgaag tggaccagg ttctgcattg gagctgggaa      300
tcggaactcc ctttggaatg tgccacacac tttgtaagaa tcaagagtgt gatagacgat      360
gccagtttcc ctgagccaaa tttctggagc aactggagtt cctgggagga agtcagtgta      420
caagattatc ttggacgggg cactttgttc gttttccta aagataagct ggtggaagaa      480
```

ES 2 552 690 T3

ggctccaatg ttaccatttg ttatgtttct aggaacattc aaaataatgt atcctgttat 540
 ttggaagggg aacagattca cggagaacaa ctgatccac atgtaactgc attcaacttg 600
 aatagtgtgc ctttcattag gaatagaggg acaaatatct attgtgaggc gagtcaagga 660
 aatgtcagta aaggcataga aggcacgtt ctctttgtct caaaagtact tgaggagccc 720
 aaggactttt cttgtgaatc ccaggacttc aacactttgc actgtacttg ggatcctggg 780
 acggacactg ccttgggggtg gtctaaacaa ccttcccaa gctacacttt atttgaatca 840
 ttttctgggg aaaagaaact ttgtacgcac aaaaactggt gtaattggca aataactcaa 900
 gactcacaag aaatgtataa cttcacactc atagctgaaa attacttaag gaagagaagt 960
 gtcaatatcc tttttaacct gactcatcga gtttatttaa tgaatccttt tagtgtcaac 1020
 tttgaaaatg taaatgccac aaatgccatc atgacctgga aggtgcactc catgaggaat 1080
 aatttcacat atttgtgtca gattgaactc catggtgaag gaaaaatgat gcaatacgat 1140
 gtttctatca acgtgaacgg tgagtacttc ttaagtgaac tggaaactgc cacagaatat 1200
 atggcccagag tacgctgtgc tgatgccagc cacttctgga aatggactga atggagtgg 1260
 cagaacttca ccacacttga agctgctccg tcagaggccc ctgatgtctg gagaagtgtg 1320
 aactcagagc caggaaatca tactgtgacc ttattctgga agccattatc aaaactgcat 1380
 gccaatggaa agatcctggt ctataatgta gttgtagaaa acctagacaa accgtccagg 1440
 tcagagctcc gttccattcc ggcaccagcc aacagcacia aactaatcct cgacaggtgt 1500
 tcctacaaa tctgcgtcac agctaacaac agtgtggcg cttctcctgc ttctataata 1560
 gtcactctctg cggaccctga aaacaaagag gttgaggaag aaagaattgc aggcacagag 1620
 ggtggattct ctctgtcttg gaaaccccag cctggagatg ttataggcta tgttgtggac 1680
 tgggtgtgacc atccccagga tgtgctccag tggagaatg taggtcccaa taccacaagc 1740
 acagtcatta gcacagatgc ttttaggcca ggagttcgat acgacttcag aatctatggg 1800
 ttatctacaa aaaggattgc ttgtttatta gagaaaaaa caggatactc tcaggaactg 1860
 gtccttcag acaacctca cgtgctggta gatatgtga catcccactc cttcactctg 1920
 agttggaaag attactctac tgaatctcaa cctggtttta tacaaggga ccatgtctat 1980
 ctgaaatcca aggcgaggca gtgccacca cgatttcaa aggcagttct ttcagatgg 2040
 tcagaatggt gcaaatacaa aattgacaac ccagaagaaa aggcattgat tgtggacaac 2100
 ctaaagccag aatccttcta tgagttttc gttactccat tcactagtgc tggcgagggc 2160
 cccaatgcta cgttcacgaa ggtcacgact ccggatgaac actcctccat gttgattcgt 2220
 atcctactgc ccatggtttt ctgcgtcttg ctcatcatga tcgtgtgcta cttgaaaagt 2280
 cagtgatca aggagacgtg ttatcctgac atccctgacc cttacaagag cagcatcctg 2340

ES 2 552 690 T3

tcgttaataa aattcaagga gaaccctcac ctaacaataa tgaatgtcag tgactgtatc 2400
ccagatgcta ttgaagttgt cagcaagcca gaagggacaa agatacagct cctaggcact 2460
aggaagtcac tcacagaaac tgagttaact aagcctaact acctttatct ccttccaaca 2520
gaaaagaatc actctggccc tggcccctgc atctgttttg agaactttac ctacaaccag 2580
gcagcttctg acgctggctc ttgtggccat gttccagtac ccccaaaagc cccaccaagt 2640
atgctaggac taatgacctc acctgaaaat gtactaaagg cgctagaaaa aaactacatg 2700
aactccctgg gagaagtccc agctggagaa acaagtttga attatgtgtc ccagttggct 2760
tcacccatgt ctggagacaa ggacagtctc ccaacaaacc cagtggagcc accacactgt 2820
tcagagtata aatgcaaat ggcagtcccc ctgctgtcttg ccctgcctcc cccgaccgag 2880
aatagcagcc tttcctcaat taccctttta gatccaggtg aacactaccg ctaa 2934

<210> 70

<211> 977

<212> PRT

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 70

ES 2 552 690 T3

Met Ala Leu Phe Val Val Phe Gln Thr Thr Phe Phe Leu Thr Leu Leu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Thr Tyr Gln Ser Glu Val Leu Ala Glu Arg Leu Pro Leu
20 25 30

Thr Pro Val Ser Leu Lys Val Ser Thr Asn Ser Ile His Gln Ser Leu
35 40 45

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

Met Val Phe Gln Ile Gln Ile Ser Arg Ile Glu Thr Ser Asn Val Val
65 70 75 80

Trp Val Gly Asn Tyr Ser Thr Thr Val Lys Trp Asn Gln Val Leu His
85 90 95

Trp Ser Trp Glu Ser Glu Leu Pro Leu Glu Cys Ala Thr His Phe Val
100 105 110

Arg Ile Lys Ser Val Ile Asp Asp Ala Ser Phe Pro Glu Pro Asn Phe
115 120 125

Trp Ser Asn Trp Ser Ser Trp Glu Glu Val Ser Val Gln Asp Tyr Leu
130 135 140

Gly Arg Gly Thr Leu Phe Val Phe Pro Lys Asp Lys Leu Val Glu Glu
145 150 155 160

Gly Ser Asn Val Thr Ile Cys Tyr Val Ser Arg Asn Ile Gln Asn Asn
165 170 175

ES 2 552 690 T3

Val Ser Cys Tyr Leu Glu Gly Lys Gln Ile His Gly Glu Gln Leu Asp
 180 185 190

Pro His Val Thr Ala Phe Asn Leu Asn Ser Val Pro Phe Ile Arg Asn
 195 200 205

Arg Gly Thr Asn Ile Tyr Cys Glu Ala Ser Gln Gly Asn Val Ser Lys
 210 215 220

Gly Ile Glu Gly Ile Val Leu Phe Val Ser Lys Val Leu Glu Glu Pro
 225 230 235 240

Lys Asp Phe Ser Cys Glu Ser Gln Asp Phe Asn Thr Leu His Cys Thr
 245 250 255

Trp Asp Pro Gly Thr Asp Thr Ala Leu Gly Trp Ser Lys Gln Pro Ser
 260 265 270

Gln Ser Tyr Thr Leu Phe Glu Ser Phe Ser Gly Glu Lys Lys Leu Cys
 275 280 285

Thr His Lys Asn Trp Cys Asn Trp Gln Ile Thr Gln Asp Ser Gln Glu
 290 295 300

Met Tyr Asn Phe Thr Leu Ile Ala Glu Asn Tyr Leu Arg Lys Arg Ser
 305 310 315 320

Val Asn Ile Leu Phe Asn Leu Thr His Arg Val Tyr Leu Met Asn Pro
 325 330 335

Phe Ser Val Asn Phe Glu Asn Val Asn Ala Thr Asn Ala Ile Met Thr
 340 345 350

Trp Lys Val His Ser Met Arg Asn Asn Phe Thr Tyr Leu Cys Gln Ile
 355 360 365

Glu Leu His Gly Glu Gly Lys Met Met Gln Tyr Asp Val Ser Ile Asn
 370 375 380

Val Asn Gly Glu Tyr Phe Leu Ser Glu Leu Glu Pro Ala Thr Glu Tyr
 385 390 395 400

Met Ala Arg Val Arg Cys Ala Asp Ala Ser His Phe Trp Lys Trp Thr
 405 410 415

Glu Trp Ser Gly Gln Asn Phe Thr Thr Leu Glu Ala Ala Pro Ser Glu
 420 425 430

Ala Pro Asp Val Trp Arg Ser Val Asn Ser Glu Pro Gly Asn His Thr
 435 440 445

Val Thr Leu Phe Trp Lys Pro Leu Ser Lys Leu His Ala Asn Gly Lys
 450 455 460

Ile Leu Phe Tyr Asn Val Val Val Glu Asn Leu Asp Lys Pro Ser Arg
 465 470 475 480

Ser Glu Leu Arg Ser Ile Pro Ala Pro Ala Asn Ser Thr Lys Leu Ile
 485 490 495

Leu Asp Arg Cys Ser Tyr Gln Ile Cys Val Thr Ala Asn Asn Ser Val

ES 2 552 690 T3

500					505					510					
Gly	Ala	Ser	Pro	Ala	Ser	Ile	Ile	Val	Ile	Ser	Ala	Asp	Pro	Glu	Asn
		515					520					525			
Lys	Glu	Val	Glu	Glu	Glu	Arg	Ile	Ala	Gly	Thr	Glu	Gly	Gly	Phe	Ser
	530					535					540				
Leu	Ser	Trp	Lys	Pro	Gln	Pro	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Tyr	Val	Val	Asp
545					550					555					560
Trp	Cys	Asp	His	Pro	Gln	Asp	Val	Leu	Gln	Trp	Lys	Asn	Val	Gly	Pro
				565					570					575	
Asn	Thr	Thr	Ser	Thr	Val	Ile	Ser	Thr	Asp	Ala	Phe	Arg	Pro	Gly	Val
			580					585					590		
Arg	Tyr	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Gly	Leu	Ser	Thr	Lys	Arg	Ile	Ala	Cys
		595					600					605			
Leu	Leu	Glu	Lys	Lys	Thr	Gly	Tyr	Ser	Gln	Glu	Leu	Ala	Pro	Ser	Asp
	610					615					620				
Asn	Pro	His	Val	Leu	Val	Asp	Met	Leu	Thr	Ser	His	Ser	Phe	Thr	Leu
625					630					635					640
Ser	Trp	Lys	Asp	Tyr	Ser	Thr	Glu	Ser	Gln	Pro	Gly	Phe	Ile	Gln	Gly
				645					650					655	
Tyr	His	Val	Tyr	Leu	Lys	Ser	Lys	Ala	Arg	Gln	Cys	His	Pro	Arg	Phe
			660					665					670		
Gln	Lys	Ala	Val	Leu	Ser	Asp	Gly	Ser	Glu	Cys	Cys	Lys	Tyr	Lys	Ile
		675					680					685			
Asp	Asn	Pro	Glu	Glu	Lys	Ala	Leu	Ile	Val	Asp	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu
	690					695					700				
Ser	Phe	Tyr	Glu	Phe	Phe	Val	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Ala	Gly	Glu	Gly
705					710					715					720
Pro	Asn	Ala	Thr	Phe	Thr	Lys	Val	Thr	Thr	Pro	Asp	Glu	His	Ser	Ser
				725					730					735	
Met	Leu	Ile	Arg	Ile	Leu	Leu	Pro	Met	Val	Phe	Cys	Val	Leu	Leu	Ile
			740					745					750		
Met	Ile	Val	Cys	Tyr	Leu	Lys	Ser	Gln	Trp	Ile	Lys	Glu	Thr	Cys	Tyr
		755					760					765			
Pro	Asp	Ile	Pro	Asp	Pro	Tyr	Lys	Ser	Ser	Ile	Leu	Ser	Leu	Ile	Lys
	770					775					780				
Phe	Lys	Glu	Asn	Pro	His	Leu	Thr	Ile	Met	Asn	Val	Ser	Asp	Cys	Ile
785					790					795					800
Pro	Asp	Ala	Ile	Glu	Val	Val	Ser	Lys	Pro	Glu	Gly	Thr	Lys	Ile	Gln
				805					810					815	
Leu	Leu	Gly	Thr	Arg	Lys	Ser	Leu	Thr	Glu	Thr	Glu	Leu	Thr	Lys	Pro
			820					825					830		

ES 2 552 690 T3

Asn Tyr Leu Tyr Leu Leu Pro Thr Glu Lys Asn His Ser Gly Pro Gly
 835 840 845

Pro Cys Ile Cys Phe Glu Asn Phe Thr Tyr Asn Gln Ala Ala Ser Asp
 850 855 860

Ala Gly Ser Cys Gly His Val Pro Val Pro Pro Lys Ala Pro Pro Ser
 865 870 875 880

Met Leu Gly Leu Met Thr Ser Pro Glu Asn Val Leu Lys Ala Leu Glu
 885 890 895

Lys Asn Tyr Met Asn Ser Leu Gly Glu Val Pro Ala Gly Glu Thr Ser
 900 905 910

Leu Asn Tyr Val Ser Gln Leu Ala Ser Pro Met Ser Gly Asp Lys Asp
 915 920 925

Ser Leu Pro Thr Asn Pro Val Glu Pro Pro His Cys Ser Glu Tyr Lys
 930 935 940

Met Gln Met Ala Val Pro Leu Arg Leu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Glu
 945 950 955 960

Asn Ser Ser Leu Ser Ser Ile Thr Leu Leu Asp Pro Gly Glu His Tyr
 965 970 975

Arg

<210> 71

<211> 1665

<212> ADN

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 71

ES 2 552 690 T3

atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct 60
 ctgccagcta agcctgagaa catttctgt gtctactact ataggaaaa tttaacctgc 120
 acttgagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct 180
 tttggaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240
 tgctcttttt tccttccaag aataacgac ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300
 gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatgtt ggagattaga ggacatagcg 360
 aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420
 cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaa atatgcactt 480
 cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaa 540
 gatacaaacc aaacctacia cttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgcctagct 600
 ctgcgatgtg cggtaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660
 atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accaactgag 720

 gtggatggaa gaaggccagt gcggttgta tggagaagg caagaggagc cccagtccta 780
 gagaaaacac ttggctacia catatgtac tttccagaaa acaactaa cctcacagag 840
 acagtgaaca ccaactacca gcagcttga ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900
 tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccacctgag gattccagcc 960
 attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020
 ctagtgggta agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080
 ccggacatgg actcagagca cccactctt tcttgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140
 tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200
 atgttgacg acaaagttg cgagccatat tccatccagg cttatgcaa agaaggcatt 1260
 ccatcaaaag gtctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320
 tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380
 caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440
 ctggagtccc tgaacgaaa gacctctac actgttcggg tcatggccag caccagtgt 1500
 gggggaatca acgggaccag cataaattc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560
 atccttataa cttctctgat tgggtggagg cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620
 tatggtctca aaaaacccaa caaattgact cacctgtgtt aatga 1665

<210> 72

<211> 553

ES 2 552 690 T3

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 72

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

ES 2 552 690 T3

	115						120										125
Ser	Val	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Ile	Lys	Arg	Met	Ile	Arg	Ile	Glu	Trp		
	130					135					140						
Ile	Lys	Pro	Glu	Leu	Ala	Pro	Val	Ser	Ser	Asp	Leu	Lys	Tyr	Ala	Leu		
145					150					155					160		
Arg	Phe	Arg	Thr	Val	Asn	Ser	Thr	Ser	Trp	Met	Glu	Val	Asn	Phe	Ala		
				165					170					175			
Lys	Asn	Arg	Lys	Asp	Thr	Asn	Gln	Thr	Tyr	Asn	Leu	Met	Gly	Leu	Gln		
			180					185					190				
Ala	Phe	Thr	Glu	Tyr	Val	Val	Ala	Leu	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Glu	Ser		
		195					200					205					
Lys	Phe	Trp	Ser	Asp	Trp	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Gly	Met	Thr	Glu	Glu		
	210					215					220						
Glu	Ala	Pro	Cys	Gly	Leu	Glu	Leu	Trp	Arg	Val	Leu	Lys	Pro	Thr	Glu		
225					230					235					240		
Val	Asp	Gly	Arg	Arg	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Trp	Lys	Lys	Ala	Arg	Gly		
				245					250						255		
Ala	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Thr	Leu	Gly	Tyr	Asn	Ile	Trp	Tyr	Phe	Pro		
			260					265						270			
Glu	Asn	Asn	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Thr	Val	Asn	Thr	Thr	Asn	Gln	Gln		
			275				280							285			
Leu	Glu	Leu	His	Leu	Gly	Gly	Glu	Ser	Tyr	Trp	Val	Ser	Met	Ile	Ser		
	290					295					300						
Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Lys	Ser	Pro	Val	Thr	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala		
305					310						315				320		
Ile	Gln	Glu	Lys	Ser	Phe	Arg	Cys	Ile	Glu	Val	Met	Gln	Ala	Cys	Leu		
				325					330					335			
Ala	Glu	Asp	Gln	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Gln	Ser	Ser	Ala	Leu	Asp	Val		
			340					345						350			
Asn	Thr	Trp	Met	Ile	Glu	Trp	Phe	Pro	Asp	Met	Asp	Ser	Glu	His	Pro		
		355					360							365			
Thr	Leu	Ser	Trp	Glu	Ser	Val	Ser	Gln	Ala	Thr	Asn	Trp	Thr	Ile	Gln		
	370					375						380					
Gln	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Trp	Cys	Tyr	Asn	Ile	Ser	Val	Tyr	Pro		
385					390					395					400		
Met	Leu	His	Asp	Lys	Val	Gly	Glu	Pro	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ala	Tyr	Ala		
				405					410					415			
Lys	Glu	Gly	Ile	Pro	Ser	Lys	Gly	Pro	Glu	Thr	Lys	Val	Glu	Asn	Ile		
			420					425						430			
Gly	Val	Lys	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Trp	Lys	Glu	Ile	Pro	Lys	Ser	Glu		
	435						440						445				

ES 2 552 690 T3

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Thr Val Arg Val Met Ala
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Ile Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
 515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
 530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
 545 550

<210> 73

<211> 1665

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 73

ES 2 552 690 T3

atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct 60
 ctgccagcta agcctgagaa catttctgt gtctactact ataggaaaa tttaacctgc 120
 acttgagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180
 tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240
 tgctcttttt tccttccaag aataacgac ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300
 gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360
 aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420
 caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480
 cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540
 gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgcatagct 600
 ctgccgatgtg cggtaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660
 atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720
 gcggatggaa gaaggccagt gcggttgta tggagaagg caagaggagc cccagtccta 780
 gagaaaacac ttggctacaa catatgtac tatccagaaa gcaaacactaa cctcacagaa 840
 acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900
 tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960
 attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

 ctagtggatga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080
 ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140
 tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgatcca 1200
 atgttgcatg acaaagtgg cgagccatat tccatccagg cttatgcaa agaaggcgtt 1260
 ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320
 tggaaagaga ttccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380
 caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440
 ctggagtccc tgaaacgaaa gacctttac attgttcagg tcatggccag caccagtgt 1500
 gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560
 atcctcataa cttctctgat tgggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620
 tatggtctca aaaaaccaa caattgact catctgtgtt aatga 1665

<210> 74

<211> 553

ES 2 552 690 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 74

```

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

```

ES 2 552 690 T3

				165						170						175
Lys	Asn	Arg	Lys	Asp	Lys	Asn	Gln	Thr	Tyr	Asn	Leu	Thr	Gly	Leu	Gln	
			180					185					190			
Pro	Phe	Thr	Glu	Tyr	Val	Ile	Ala	Leu	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Glu	Ser	
		195					200					205				
Lys	Phe	Trp	Ser	Asp	Trp	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Gly	Met	Thr	Glu	Glu	
	210					215					220					
Glu	Ala	Pro	Cys	Gly	Leu	Glu	Leu	Trp	Arg	Val	Leu	Lys	Pro	Ala	Glu	
225					230					235					240	
Ala	Asp	Gly	Arg	Arg	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Trp	Lys	Lys	Ala	Arg	Gly	
				245					250					255		
Ala	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Thr	Leu	Gly	Tyr	Asn	Ile	Trp	Tyr	Tyr	Pro	
			260					265					270			
Glu	Ser	Asn	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Thr	Met	Asn	Thr	Thr	Asn	Gln	Gln	
		275					280					285				
Leu	Glu	Leu	His	Leu	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Trp	Val	Ser	Met	Ile	Ser	
	290					295					300					
Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Lys	Ser	Pro	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	
305					310					315					320	
Ile	Gln	Glu	Lys	Ser	Phe	Gln	Cys	Ile	Glu	Val	Met	Gln	Ala	Cys	Val	
				325					330					335		
Ala	Glu	Asp	Gln	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Gln	Ser	Ser	Ala	Leu	Asp	Val	
			340					345					350			
Asn	Thr	Trp	Met	Ile	Glu	Trp	Phe	Pro	Asp	Val	Asp	Ser	Glu	Pro	Thr	
		355					360					365				
Thr	Leu	Ser	Trp	Glu	Ser	Val	Ser	Gln	Ala	Thr	Asn	Trp	Thr	Ile	Gln	
	370					375					380					
Gln	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Trp	Cys	Tyr	Asn	Ile	Ser	Val	Tyr	Pro	
385					390					395					400	
Met	Leu	His	Asp	Lys	Val	Gly	Glu	Pro	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ala	Tyr	Ala	
				405					410					415		
Lys	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Pro	Glu	Thr	Lys	Val	Glu	Asn	Ile	
			420					425					430			
Gly	Val	Lys	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Trp	Lys	Glu	Ile	Pro	Lys	Ser	Glu	
		435					440					445				
Arg	Lys	Gly	Ile	Ile	Cys	Asn	Tyr	Thr	Ile	Phe	Tyr	Gln	Ala	Glu	Gly	
	450					455					460					
Gly	Lys	Gly	Phe	Ser	Lys	Thr	Val	Asn	Ser	Ser	Ile	Leu	Gln	Tyr	Gly	
465					470					475					480	
Leu	Glu	Ser	Leu	Lys	Arg	Lys	Thr	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Val	Met	Ala	
				485					490					495		

ES 2 552 690 T3

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
545 550

<210> 75

<211> 2199

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 75

ES 2 552 690 T3

atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct 60
 ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaa tttaacctgc 120
 acttgagtc caggaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180
 tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240
 tgctcttttt tcctccaag aataacgata ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300
 gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360
 aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420
 caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaa atacacactt 480
 cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540
 gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600
 ctgcatgctg cgtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660
 atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720
 gcggatggaa gaaggccagt gcggttgta tggagaagg caagaggagc cccagtccta 780
 gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840
 acaatgaaca ctactacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900
 tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960
 attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcggttc tgaggaccag 1020
 ctagtggatga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080
 ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140
 tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200
 atggtgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgcaa agaaggcgtt 1260

ES 2 552 690 T3

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320
 tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380
 caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440
 ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgtc 1500
 gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560
 atcctcataa cttctctgat tgggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620
 tatggtctca aaaaacccaa caaattgact catctgtggt ggcccaccgt tcccaaccct 1680
 gctgaaagta gtatagccac atggcatgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740
 gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aaccatgttc caccaccagt 1800
 gacaagttgg tgattgacaa gttggtggtg aactttggga atgttctgca agaaattttc 1860
 acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgggtatgtg 1920
 acctgccctc tcaggcctga ttgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980
 cctgagattc cgcccagaaa atcccaatac ctacgttcga ggatgccaga gggaccgcc 2040
 ccagaagcca aagagcagct tctcttttct ggtcaaagtt tagtaccaga tcatctgtgt 2100
 gaggaaggag ccccaaatcc atatttgaaa aattcagtga cagccaggga atttcttgtg 2160
 tctgaaaaac ttccagagca caccaaggga gaagtctaa 2199

<210> 76

<211> 732

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 76

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
 35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
 50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
 65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
 85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
 100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe

ES 2 552 690 T3

	115					120									125
Arg	Val	Lys	Pro	Val	Leu	Gly	Ile	Lys	Arg	Met	Ile	Gln	Ile	Glu	Trp
	130					135					140				
Ile	Lys	Pro	Glu	Leu	Ala	Pro	Val	Ser	Ser	Asp	Leu	Lys	Tyr	Thr	Leu
145					150					155					160
Arg	Phe	Arg	Thr	Val	Asn	Ser	Thr	Ser	Trp	Met	Glu	Val	Asn	Phe	Ala
				165					170					175	
Lys	Asn	Arg	Lys	Asp	Lys	Asn	Gln	Thr	Tyr	Asn	Leu	Thr	Gly	Leu	Gln
			180					185					190		
Pro	Phe	Thr	Glu	Tyr	Val	Ile	Ala	Leu	Arg	Cys	Ala	Val	Lys	Glu	Ser
		195					200					205			
Lys	Phe	Trp	Ser	Asp	Trp	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Gly	Met	Thr	Glu	Glu
	210					215					220				
Glu	Ala	Pro	Cys	Gly	Leu	Glu	Leu	Trp	Arg	Val	Leu	Lys	Pro	Ala	Glu
225					230					235					240
Ala	Asp	Gly	Arg	Arg	Pro	Val	Arg	Leu	Leu	Trp	Lys	Lys	Ala	Arg	Gly
				245					250					255	
Ala	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Thr	Leu	Gly	Tyr	Asn	Ile	Trp	Tyr	Tyr	Pro
			260					265					270		
Glu	Ser	Asn	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Thr	Met	Asn	Thr	Thr	Asn	Gln	Gln
		275					280					285			
Leu	Glu	Leu	His	Leu	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Trp	Val	Ser	Met	Ile	Ser
	290					295					300				
Tyr	Asn	Ser	Leu	Gly	Lys	Ser	Pro	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala
305					310					315					320
Ile	Gln	Glu	Lys	Ser	Phe	Gln	Cys	Ile	Glu	Val	Met	Gln	Ala	Cys	Val
				325					330					335	
Ala	Glu	Asp	Gln	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Gln	Ser	Ser	Ala	Leu	Asp	Val
			340					345					350		
Asn	Thr	Trp	Met	Ile	Glu	Trp	Phe	Pro	Asp	Val	Asp	Ser	Glu	Pro	Thr
		355					360					365			
Thr	Leu	Ser	Trp	Glu	Ser	Val	Ser	Gln	Ala	Thr	Asn	Trp	Thr	Ile	Gln
	370					375					380				
Gln	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Trp	Cys	Tyr	Asn	Ile	Ser	Val	Tyr	Pro
385					390					395					400
Met	Leu	His	Asp	Lys	Val	Gly	Glu	Pro	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ala	Tyr	Ala
				405					410					415	
Lys	Glu	Gly	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Pro	Glu	Thr	Lys	Val	Glu	Asn	Ile
			420					425					430		
Gly	Val	Lys	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Trp	Lys	Glu	Ile	Pro	Lys	Ser	Glu
		435					440					445			

ES 2 552 690 T3

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
 515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
 530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
 545 550 555 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
 565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
 580 585 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
 595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
 610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu
 645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg
 660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu
 675 680 685

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala
 690 695 700

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val
 705 710 715 720

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val
 725 730

<210> 77

<211> 1542

<212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*

ES 2 552 690 T3

<400> 77

atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccttcactct gcaaattcag cctggcagct 60
ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaa tttaacctgc 120
acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180
tttgagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240
tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300
gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360
aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420
caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480
cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540
gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600
ctgcgatgtg cgttcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660
atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720
gcggatggaa gaaggccagt gcggttgta tggagaaggg caagaggagc cccagtccta 780
gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840
acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900
tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960
attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020
ctagtggatga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080
ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140
tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200
atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgcaa agaaggcgtt 1260
ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320
tggaaagaga ttccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380
caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440
ctggagtccc tgaaacgaaa gacctttac attgttcagg tcatggccag caccagtgtc 1500
gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt ca 1542

<210> 78

<211> 514

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 78

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225 230 235 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
260 265 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305 310 315 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
325 330 335

ES 2 552 690 T3

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
 340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
 355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
 370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
 385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
 405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
 420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
 435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510

Leu Ser

<210> 79

<211> 662

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 79

ES 2 552 690 T3

Met Lys Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly Met Met Trp
 1 5 10 15

Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe Ser Leu Ala
 20 25 30

Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr Tyr Tyr Arg
 35 40 45

Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr Ser Tyr Thr
 50 55 60

Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys His Asp Asn
 65 70 75 80

Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser Cys Ser Phe
 85 90 95

ES 2 552 690 T3

Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile Glu Val Glu
 100 105 110
 Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr Tyr Trp Arg
 115 120 125
 Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys
 130 135 140
 Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro
 145 150 155 160
 Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg
 165 170 175
 Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg
 180 185 190
 Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr
 195 200 205
 Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp
 210 215 220
 Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro
 225 230 235 240
 Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly
 245 250 255
 Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val
 260 265 270
 Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn
 275 280 285
 Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu
 290 295 300
 His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu
 325 330 335
 Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp
 340 345 350
 Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp
 355 360 365
 Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser
 370 375 380
 Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys
 385 390 395 400
 Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His
 405 410 415
 Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly

ES 2 552 690 T3

420 425 430
Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys
435 440 445
Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly
450 455 460
Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly
465 470 475 480
Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser
485 490 495
Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser
500 505 510
Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser Phe
515 520 525
Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly Gly Gly Leu
530 535 540
Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys Lys Pro Asn
545 550 555 560
Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro Ala Glu Ser
565 570 575
Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys Leu Asn Leu
580 585 590
Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile Leu Lys Pro
595 600 605
Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu Val Val Asn
610 615 620
Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala Arg Thr Gly
625 630 635 640
Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Thr Arg Ile Leu Ser
645 650 655
Ser Cys Pro Thr Ser Ile
660

<210> 80

<211> 732

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> SEÑAL

<222> (1)..(20)

<220>

10 <221> TRANSMEM

<222> (520) .. (543)

<400> 80

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225 230 235 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
260 265 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305 310 315 320

ES 2 552 690 T3

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
 325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
 340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
 355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
 370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
 385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
 405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
 420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
 435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly
 515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys
 530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro
 545 550 555 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys
 565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile
 580 585 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu
 595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala
 610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu

ES 2 552 690 T3

				645					650					655		
Leu	Pro	Val	Ser	Pro	Glu	Ile	Pro	Pro	Arg	Lys	Ser	Gln	Tyr	Leu	Arg	
			660					665					670			
Ser	Arg	Met	Pro	Glu	Gly	Thr	Arg	Pro	Glu	Ala	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	
		675					680					685				
Phe	Ser	Gly	Gln	Ser	Leu	Val	Pro	Asp	His	Leu	Cys	Glu	Glu	Gly	Ala	
	690					695					700					
Pro	Asn	Pro	Tyr	Leu	Lys	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Arg	Glu	Phe	Leu	Val	
705					710					715					720	
Ser	Glu	Lys	Leu	Pro	Glu	His	Thr	Lys	Gly	Glu	Val					
				725					730							

<210> 81

<211> 716

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

<400> 81

ES 2 552 690 T3

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

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145 150 155 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
165 170 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
180 185 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr

ES 2 552 690 T3

	195						200							205			
Met	Glu	Glu	Val	Pro	His	Val	Leu	Asp	Leu	Trp	Arg	Ile	Leu	Glu	Pro		
	210						215					220					
Ala	Asp	Met	Asn	Gly	Asp	Arg	Lys	Val	Arg	Leu	Leu	Trp	Lys	Lys	Ala		
225					230					235					240		
Arg	Gly	Ala	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Thr	Phe	Gly	Tyr	His	Ile	Gln	Tyr		
				245					250					255			
Phe	Ala	Glu	Asn	Ser	Thr	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Asn	Asn	Ile	Thr	Thr		
			260					265					270				
Gln	Gln	Tyr	Glu	Leu	Leu	Leu	Met	Ser	Gln	Ala	His	Ser	Val	Ser	Val		
		275					280					285					
Thr	Ser	Phe	Asn	Ser	Leu	Gly	Lys	Ser	Gln	Glu	Ala	Ile	Leu	Arg	Ile		
	290					295						300					
Pro	Asp	Val	His	Glu	Lys	Thr	Phe	Gln	Tyr	Ile	Lys	Ser	Met	Lys	Ala		
305					310					315					320		
Tyr	Ile	Ala	Glu	Pro	Leu	Leu	Val	Val	Asn	Trp	Gln	Ser	Ser	Ile	Pro		
				325					330					335			
Ala	Val	Asp	Thr	Trp	Ile	Val	Glu	Trp	Leu	Pro	Glu	Ala	Ala	Met	Ser		
			340					345					350				
Lys	Phe	Pro	Ala	Leu	Ser	Trp	Glu	Ser	Val	Ser	Gln	Val	Thr	Asn	Trp		
	355						360					365					
Thr	Ile	Glu	Gln	Asp	Lys	Leu	Lys	Pro	Phe	Thr	Cys	Tyr	Asn	Ile	Ser		
	370					375					380						
Val	Tyr	Pro	Val	Leu	Gly	His	Arg	Val	Gly	Glu	Pro	Tyr	Ser	Ile	Gln		
385					390					395					400		
Ala	Tyr	Ala	Lys	Glu	Gly	Thr	Pro	Leu	Lys	Gly	Pro	Glu	Thr	Arg	Val		
			405						410					415			
Glu	Asn	Ile	Gly	Leu	Arg	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Trp	Lys	Glu	Ile	Pro		
			420					425					430				
Lys	Ser	Ala	Arg	Asn	Gly	Phe	Ile	Asn	Asn	Tyr	Thr	Val	Phe	Tyr	Gln		
		435					440					445					
Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Glu	Leu	Ser	Lys	Thr	Val	Asn	Ser	His	Ala	Leu		
	450					455					460						
Gln	Cys	Asp	Leu	Glu	Ser	Leu	Thr	Arg	Arg	Thr	Ser	Tyr	Thr	Val	Trp		
465					470					475					480		
Val	Met	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Gly	Gly	Thr	Asn	Gly	Val	Arg	Ile	Asn		
				485					490					495			
Phe	Lys	Thr	Leu	Ser	Ile	Ser	Val	Phe	Glu	Ile	Val	Leu	Leu	Thr	Ser		
			500					505					510				
Leu	Val	Gly	Gly	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Ile	Lys	Thr	Val	Thr	Phe		
		515					520					525					

ES 2 552 690 T3

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val
 530 535 540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe
 545 550 555 560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp
 565 570 575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu
 580 585 590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala
 595 600 605

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val
 610 615 620

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu
 625 630 635 640

Pro Ser Val Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys
 645 650 655

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser
 660 665 670

Ser Ser Cys Gln Ser Pro Gly Leu Ser Pro Pro Arg Glu Asp Gln Ala
 675 680 685

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val
 690 695 700

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val
 705 710 715

<210> 82

<211> 4

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 82

Gly Gly Gly Ser
 1

10 <210> 83

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 83

Ser Gly Gly Gly

1

5 <210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 85

<211> 5

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 85

Ser Gly Gly Gly Gly

20 1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 86

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 87

30 <211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 87
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 88
 5 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 10 <400> 88
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 89
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 89
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5
 20 <210> 90
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
 <400> 90
 taatagcggc cgctcattat ttaccaggag agtgggagag 40
 <210> 91
 <211> 40
 30 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
 <400> 91
 35 taatagcggc cgctcattaa cactcattcc tgttgaagct 40

- <210> 92
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
 <400> 92
 gacgaattcc accatgggat ggagctggat ctt 33
 <210> 93
- 10 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
- 15 <400> 93
 gacgaattcc accatgagtg tgcccactca ggt 33
 <210> 94
 <211> 33
 <212> ADN
- 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
 <400> 94
 gacgaattcc accatggaat gtaactggat act 33
- 25 <210> 95
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
- 30 <223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente
 <400> 95
 gacgaattcc accatggatt ttctggtgca gat 33
 <210> 96
 <211> 30
- 35 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 96

ES 2 552 690 T3

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

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

<210> 97

<211> 14

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 97

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

<210> 98

<211> 32

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 98

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 99

15 <211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 99

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

20 <210> 100

<211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 100

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

25 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

ES 2 552 690 T3

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

<210> 105

<211> 6

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

<400> 105

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
 1 5

<210> 106

<211> 15

10 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 106

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 1 5 10 15

<210> 107

15 <211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 107

Met Ile Thr Thr Asp Trp Phe Phe Asp Val
 1 5 10

20 <210> 108

<211> 107

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 108

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

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro
 65 70 75 80

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

5 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10 <400> 109

Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe Leu His
 1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

15 <213> *Mus musculus*

<400> 110

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 111

<211> 9

20 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 111

Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 112

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 112

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 113

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

Gly

<210> 114

<211> 17

20 <212> PRT

ES 2 552 690 T3

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

Gly

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 118

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

Asp

10 <210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 119

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

Asp

<210> 120

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 120

Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

25 <210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys
 1 5

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 126

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gln
 1 5

10 <210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 127

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 128

<211> 324

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 128

ES 2 552 690 T3

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

ES 2 552 690 T3

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro

<210> 129

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 129

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

ES 2 552 690 T3

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 130

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 130

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 131

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

5 <210> 132

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 132

ES 2 552 690 T3

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

ES 2 552 690 T3

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 133

<211> 451

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 133

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro Gly Lys
450

<210> 134

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

5 <400> 134

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

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

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

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

ES 2 552 690 T3

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

<210> 135

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 135

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 136

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 137

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 137

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 138

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 138

ES 2 552 690 T3

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

<210> 139

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 139

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

10

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 140

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

<210> 141

10 <211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

15 <400> 141

ES 2 552 690 T3

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

<210> 142

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 142

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

115

120

<210> 143

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 143

```

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

<210> 144

10 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

15 <400> 144

ES 2 552 690 T3

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

<210> 145

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 145

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

10

<210> 146

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 146

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

<210> 147

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 147

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

<210> 148

15 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

5 <400> 148

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 149

ES 2 552 690 T3

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

<210> 150

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 150

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

10

<210> 151

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial

ES 2 552 690 T3

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 151

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

ES 2 552 690 T3

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 152

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 152

ES 2 552 690 T3

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

<210> 153

<211> 326

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 153

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 154

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 154

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 155

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

5

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 156

ES 2 552 690 T3

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

<210> 157

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 157

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

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

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

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

<210> 158

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 158

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

ES 2 552 690 T3

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

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

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

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

ES 2 552 690 T3

420

425

430

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

<210> 159

<211> 449

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 159

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

ES 2 552 690 T3

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

Lys

<210> 160

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 160

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

50						55						60					
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Leu	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser		
65					70					75					80		
Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Ser	Leu	Ala	Arg	Thr	Thr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Ser	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
		115					120					125					
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu		
	130					135					140						
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp		
145					150					155					160		
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu		
				165					170					175			
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser		
			180					185					190				
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro		
		195					200					205					
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
225					230					235					240		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		
			245						250					255			
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln		
			260					265					270				
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys		
		275					280					285					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu		
	290					295					300						
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys		
305					310					315					320		
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325					330					335			
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser		
			340					345					350				
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys		
		355					360					365					
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln		
370						375					380						

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

<210> 161

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 161

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

ES 2 552 690 T3

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

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

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

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

<210> 162

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 162

ES 2 552 690 T3

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

<210> 163

<211> 445

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 163

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

ES 2 552 690 T3

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

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

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

<210> 164

<211> 443

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 164

ES 2 552 690 T3

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

ES 2 552 690 T3

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 165

<211> 267

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 165

ES 2 552 690 T3

Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr His Leu Thr Ala Val Ser Ser
1 5 10 15

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

Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys
35 40 45

Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu
50 55 60

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

Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys
85 90 95

Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu
100 105 110

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

Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile Ser Gln Arg Trp Gln Gln Gln
130 135 140

Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro
145 150 155 160

His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp
165 170 175

Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly
180 185 190

Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu
195 200 205

Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly
210 215 220

Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu
225 230 235 240

Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His Tyr Cys Cys Ile Val Gln His
245 250 255

Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val Glu Leu
260 265

<210> 166

<211> 99

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 166

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

<210> 167

5 <211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

10 <400> 167

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

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 168

```

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

<210> 169

10 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

15 <400> 169

```

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1           5           10
    
```

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 170

Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln
 1 5

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 171

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

10 <210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 172

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

Asp

<210> 173

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 173

Gly Tyr Val Met Asn
 1 5

25 <210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

- <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 174
 Gly Tyr Ile Ile Asn
 1 5
 <210> 175
- 5 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
- <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 10 <400> 175
 Gly Tyr Ile Leu Asn
 1 5
 <210> 176
 <211> 5
 <212> PRT
- 15 <213> Artificial
 <220>
- <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 176
 Gly Tyr Ala Met Asn
 1 5
- 20 <210> 177
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
- 25 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 177
 Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 178
 <211> 17
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 182

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Thr
 1 5 10

5 <210> 183

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 183

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Ser
 1 5 10

<210> 184

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 184

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
 1 5 10

20 <210> 185

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 185

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
 1 5 10

<210> 186

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

- <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 186
 Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
 1 5 10
 <210> 187
- 5 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
- 10 <400> 187
 Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
 1 5 10
 <210> 188
 <211> 11
 <212> PRT
- 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 188
 Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Leu Ala
 1 5 10
- 20 <210> 189
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
- 25 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 189
 Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Val Ala
 1 5 10
 <210> 190
 <211> 11
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 190

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 191

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 191

10 Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 192

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 193

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

25 <400> 193

Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 194

Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 195

Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Phe
1 5

10 <210> 196

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 196

Gly Tyr Val Leu Asn
1 5

<210> 197

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 197

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

25 Asp

<210> 198

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 198

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

Gly

<210> 199

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 199

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

10 <210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 200

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe Val Ala
 1 5 10

<210> 201

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 201

Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
 1 5 10

25 <210> 202

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 205

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 205

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 206

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 206

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 207

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 207

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

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 208

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 208

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 209

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 209

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 210

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 210

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 211

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 211

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 212

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 212

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 213

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 214

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

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

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

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

ES 2 552 690 T3

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 215

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 216

<211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

5 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 216

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

<210> 217
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

10 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente
 <400> 217

ES 2 552 690 T3

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 218

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 218

ES 2 552 690 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
 20 25 30

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 219

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 219

ES 2 552 690 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 220

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 220

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

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

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 221

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 221

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

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

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

10 <210> 222

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 222

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 223

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 223

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 224

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 224

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 225

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 225

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 226

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 226

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 227

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 227

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 228

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 228

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 229

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 229

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 230

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 230

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 231

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 231

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 232

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 232

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 233

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 233

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 234

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 234

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 235

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 235

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

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

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

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

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 236

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

ES 2 552 690 T3

<400> 236

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
 20 25 30

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 237

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

5 <400> 237

ES 2 552 690 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

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

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 238

<211> 214

<212> PRT

ES 2 552 690 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 238

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

5

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 239

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 239

ES 2 552 690 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 240

<211> 445

5 <212> PRT

ES 2 552 690 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 241

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 241

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 242

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 242

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 243

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 243

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 244

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 244

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 245

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 245

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 246

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 247

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 247

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 248

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 248

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 249

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 249

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 250

<211> 447

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 250

ES 2 552 690 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

ES 2 552 690 T3

405

410

415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 251

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 251

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 252

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 252

ES 2 552 690 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 253

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 253

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

5

ES 2 552 690 T3

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 254

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 254

ES 2 552 690 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 255

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

5

ES 2 552 690 T3

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

ES 2 552 690 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 257

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

5 <400> 257

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 552 690 T3

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

ES 2 552 690 T3

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 258

<211> 530

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 258

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
 35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
 50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
 65 70 75 80

ES 2 552 690 T3

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225 230 235 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
260 265 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305 310 315 320

ES 2 552 690 T3

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
 325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
 340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
 355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
 370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
 385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
 405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
 420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
 435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
 450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
 465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
 500 505 510

Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
 515 520 525

Asp Leu
 530

<210> 259

<211> 517

<212> PRT

5 <213> *Mus musculus*

ES 2 552 690 T3

<400> 259

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145 150 155 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
165 170 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
180 185 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
195 200 205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro
210 215 220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225 230 235 240

ES 2 552 690 T3

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr
 245 250 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr
 260 265 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val
 275 280 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile
 290 295 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala
 305 310 315 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro
 325 330 335

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser
 340 345 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp
 355 360 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser
 370 375 380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln
 385 390 395 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val
 405 410 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro
 420 425 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln
 435 440 445

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu
 450 455 460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp
 465 470 475 480

ES 2 552 690 T3

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn
485 490 495

Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile
500 505 510

Ser Glu Glu Asp Leu
515

<210> 260

<211> 531

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 260

ES 2 552 690 T3

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
 35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
 50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
 65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
 85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
 100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
 115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
 130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
 145 150 155 160

ES 2 552 690 T3

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
 165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
 180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
 195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
 210 215 220

Glu Ala Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp
 225 230 235 240

Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
 245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala
 260 265 270

Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln
 275 280 285

Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser
 290 295 300

Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp
 305 310 315 320

Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile
 325 330 335

Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val
 340 345 350

Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe
 355 360 365

Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile
 370 375 380

Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr
 385 390 395 400

ES 2 552 690 T3

Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr
 405 410 415

Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn
 420 425 430

Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser
 435 440 445

Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu
 450 455 460

Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys
 465 470 475 480

Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met
 485 490 495

Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys
 500 505 510

Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
 515 520 525

Glu Asp Leu
 530

<210> 261

<211> 516

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 261

ES 2 552 690 T3

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
 20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
 35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
 50 55 60

ES 2 552 690 T3

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
130 135 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145 150 155 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
165 170 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
180 185 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
195 200 205

Met Glu Glu Val Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro
210 215 220

Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225 230 235 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr
245 250 255

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn
260 265 270

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met
275 280 285

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile
290 295 300

ES 2 552 690 T3

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala
 305 310 315 320

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu
 325 330 335

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu
 340 345 350

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr
 355 360 365

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val
 370 375 380

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala
 385 390 395 400

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu
 405 410 415

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys
 420 425 430

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala
 435 440 445

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln
 450 455 460

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val
 465 470 475 480

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe
 485 490 495

Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser
 500 505 510

Glu Glu Asp Leu
 515

<210> 262

<211> 524

<212> PRT

ES 2 552 690 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 262

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu
115 120 125

Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro
130 135 140

Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg
145 150 155 160

Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys
165 170 175

Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu
180 185 190

Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser
195 200 205

Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp
210 215 220

ES 2 552 690 T3

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
 225 230 235 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
 245 250 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
 260 265 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
 275 280 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
 290 295 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
 305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
 325 330 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
 340 345 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
 355 360 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
 370 375 380

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
 385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
 405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
 420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
 435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
 450 455 460

ES 2 552 690 T3

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 263

<211> 524

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 263

ES 2 552 690 T3

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
 20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
 35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
 50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
 65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
 85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
 100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
 115 120 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
 130 135 140

ES 2 552 690 T3

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser
 145 150 155 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
 165 170 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
 180 185 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
 195 200 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro His Val Leu Asp
 210 215 220

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
 225 230 235 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
 245 250 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
 260 265 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
 275 280 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
 290 295 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
 305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
 325 330 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
 340 345 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
 355 360 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
 370 375 380

ES 2 552 690 T3

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
450 455 460

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 264

<211> 523

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 264

ES 2 552 690 T3

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

ES 2 552 690 T3

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
115 120 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
130 135 140

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser
145 150 155 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
165 170 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
180 185 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
195 200 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu
210 215 220

Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val
225 230 235 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
245 250 255

Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr
260 265 270

Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly
275 280 285

Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser
290 295 300

ES 2 552 690 T3

Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln
305 310 315 320

Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val
325 330 335

Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp
340 345 350

Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val
355 360 365

Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe
370 375 380

Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly
385 390 395 400

Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu
405 410 415

Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile
420 425 430

Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn
435 440 445

Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr
450 455 460

Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys
465 470 475 480

Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr
485 490 495

Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His
500 505 510

His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 265

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 266

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 266

Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 267

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 267

20 Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 268

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 268

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 269

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 269

Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
 1 5 10

<210> 270

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 270

10 Gly Tyr Ile Met Asn
 1 5

<210> 271

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 271

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 272

20 <211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

25 <400> 272

Gly Tyr Val Met Asn
 1 5

<210> 273

<211> 5

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 273

Gly Tyr Ile Ile Asn

1 5

<210> 274

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

10 <400> 274

Gly Tyr Ile Leu Asn

1 5

<210> 275

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 275

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

20 <210> 276

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

25 <223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 276

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 277

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo anti-NR10 que es uno cualquiera de:

5 (1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H30, H44) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);

10 (2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 196, CDR2 de SEQ ID NO: 197 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H28, H42) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);

15 (3) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 197, CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H34, H46) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);

(4) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H57, H78) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17);

20 (5) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 176, CDR2 de SEQ ID NO: 198 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H71, H92) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 202, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L17); y

25 (6) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 9, CDR2 de SEQ ID NO: 199 y CDR3 de SEQ ID NO: 184 (H97, H98) y una región variable de cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 203, CDR2 de SEQ ID NO: 170 y CDR3 de SEQ ID NO: 193 (L50).

2. Anticuerpo anti-NR10 según la reivindicación 1, que es uno cualquiera de:

30 (1) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 (H44) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H44L17);

(2) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 207 (H30) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H30L17);

35 (3) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 209 (H42) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H42L17);

(4) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (H28) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H28L17);

40 (5) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 211 (H46) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H46L17);

45 (6) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (H34) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H34L17);

(7) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 (H78) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H78L17);

50 (8) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212 (H57) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H57L17);

(9) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 215 (H92) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H92L17);

(10) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 213 (H71) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (L17) (H71L17);

(11) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 217 (H98) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221 (L50) (H98L50); y

(12) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 (H97) y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 221 (L50) (H97L50).

3. Anticuerpo anti-NR10 según la reivindicación 1 ó 2, que es un anticuerpo humanizado.

4. Anticuerpo anti-NR10 según la reivindicación 2, que es uno cualquiera de:

(1) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228 (H44) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H44L17);

(2) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225 (H30) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H30L17);

(3) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227 (H42) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H42L17);

(4) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 (H28) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H28L17);

(5) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229 (H46) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H46L17);

(6) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 226 (H34) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H34L17);

(7) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 (H78) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H78L17);

(8) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 (H57) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H57L17);

(9) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 233 (H92) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H92L17);

(10) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 231 (H71) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (L17) (H71L17);

(11) un anticuerpo que comprende una cadena pesada la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 235 (H98) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (L50) (H98L50); y

(12) un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 (H97) y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (L50) (H97L50).

5. Composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-NR10 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Anticuerpo anti-NR10 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
7. Uso del anticuerpo anti-NR10 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

5

	F R 1										F R 2										C C D R 2																																																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5																																										
NS18	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5																																										
NS22	E	V	O	N	L	O	R	I	S	C	H	E	V	K	E	F	C	H	A	S	T	K	E	L	S	C	H	A	S	T	C	I	V	I	L	A	M	N	W	I	L	E	O	R	S	H	C	E	R	N	E	B	E	L	O	R	I	N	P	Y	N	C	D	I	T	T	R	I	X	Y	Z	Q	R	K	F	N	G
NS23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																										
NS33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																										
	T	A	R	-	-	-	-	-	-	-	V	M	-	-	-	-	-	-	-	-	N	W	H	-	-	-	-	-	-	-	R	P	Q	G	-	-	-	-	-	-	A	Y	G	S	-	-	-	-	-	-																											

	F R 3										C D R 3										F R 4																																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5																			
NS18	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5														
NS22	K	A	L	T	O	D	R	S	I	S	T	A	N	Z	M	E	B	L	S	I	L	P	S	I	D	S	H	V	V	Y	F	C	A	R	E	C	I	V	D	E	C	I	V	M	A	X	Y	Z	Q	R	K	F	N	G
NS23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																			
NS33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																			
	X	A	T	A	-	-	-	-	-	-	S	N	-	-	-	-	-	-	-	-	P	F	F	T	T	-	-	-	-	-	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	L	-	-	-									

SEQ ID NO: 4
 SEQ ID NO: 1 2
 SEQ ID NO: 2 0
 SEQ ID NO: 2 8

FIG. 1

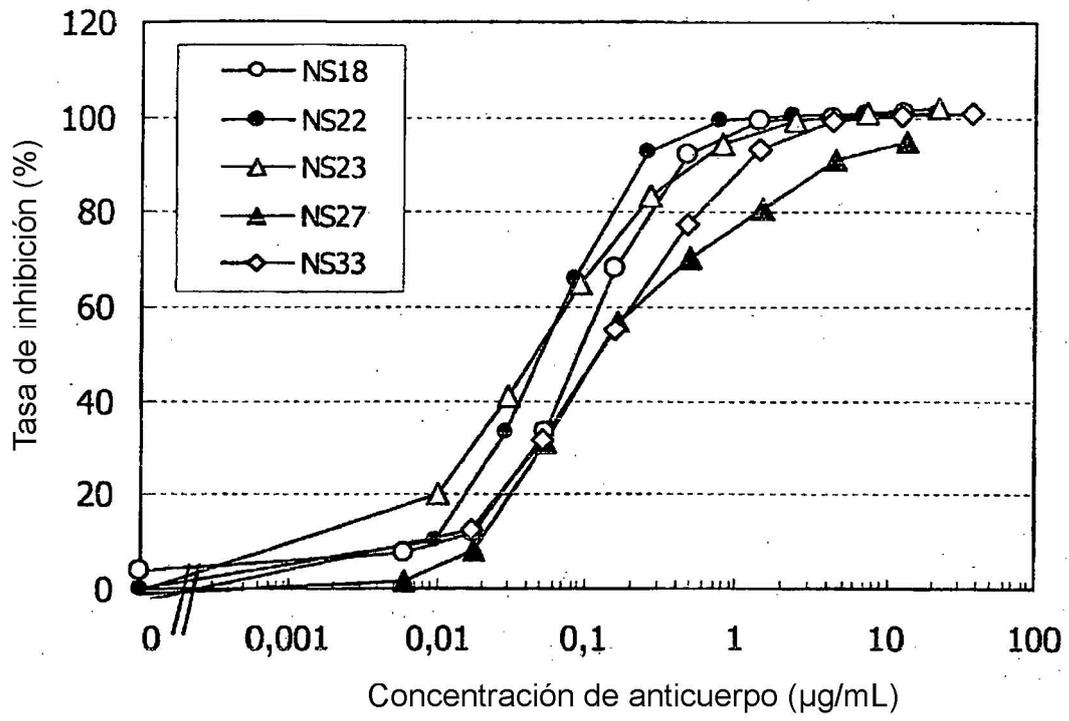


FIG. 3

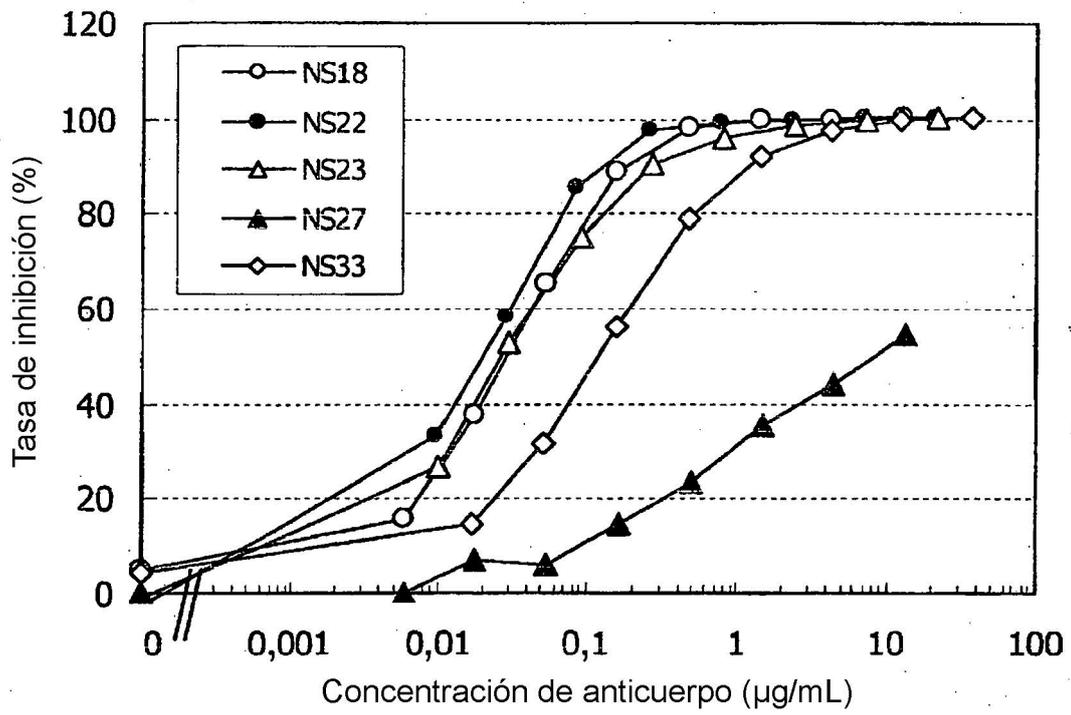


FIG. 4

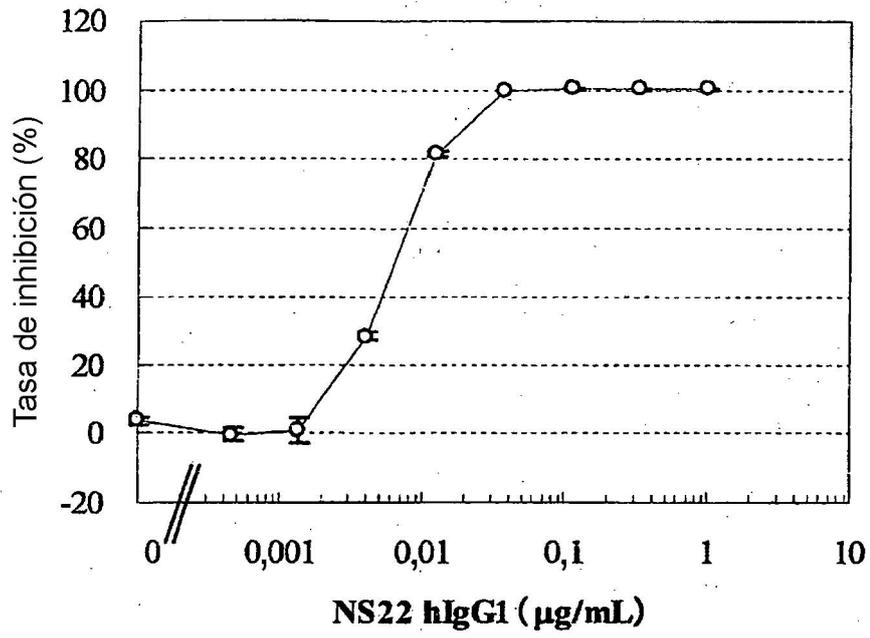


FIG. 5

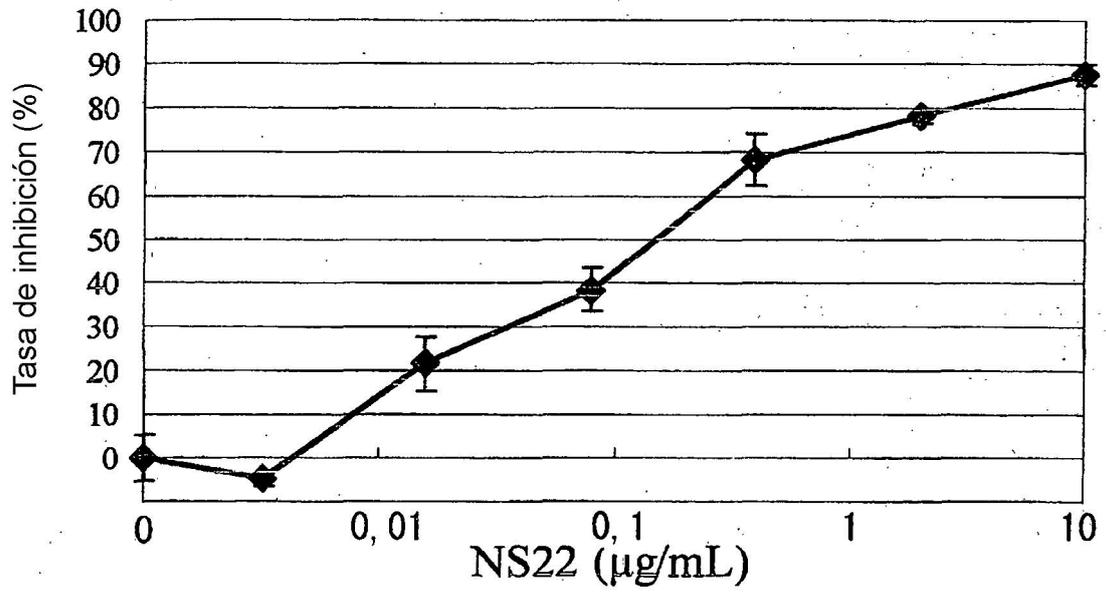


FIG. 6

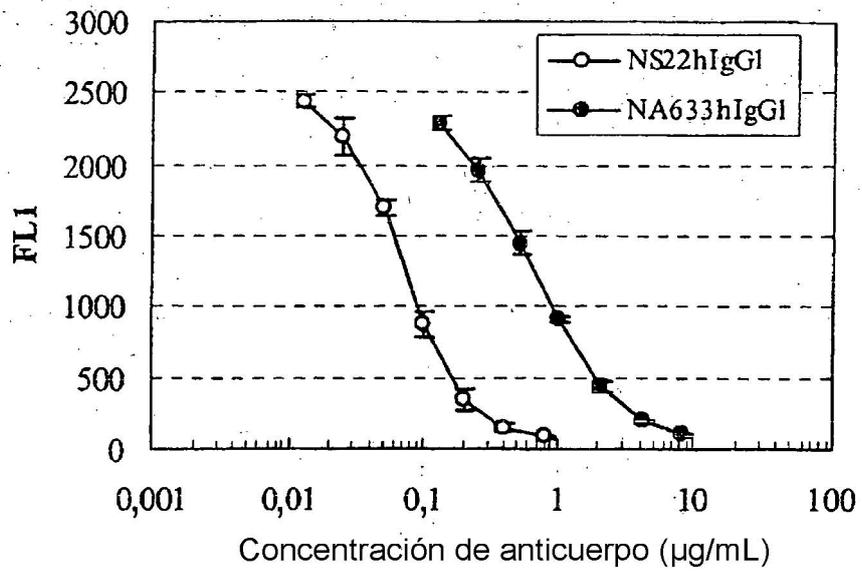


FIG. 7

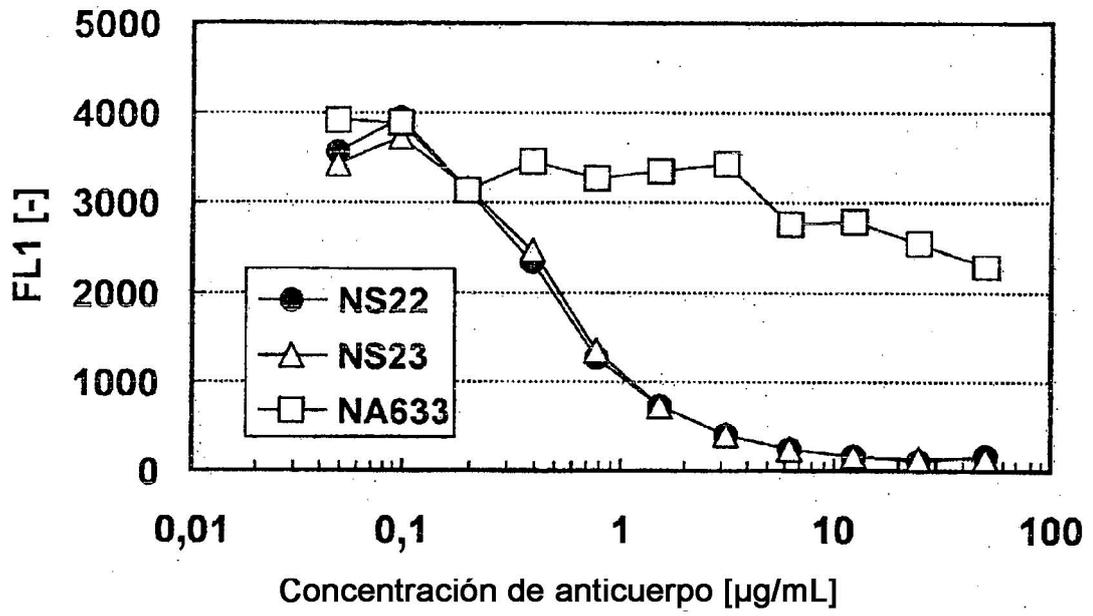


FIG. 8

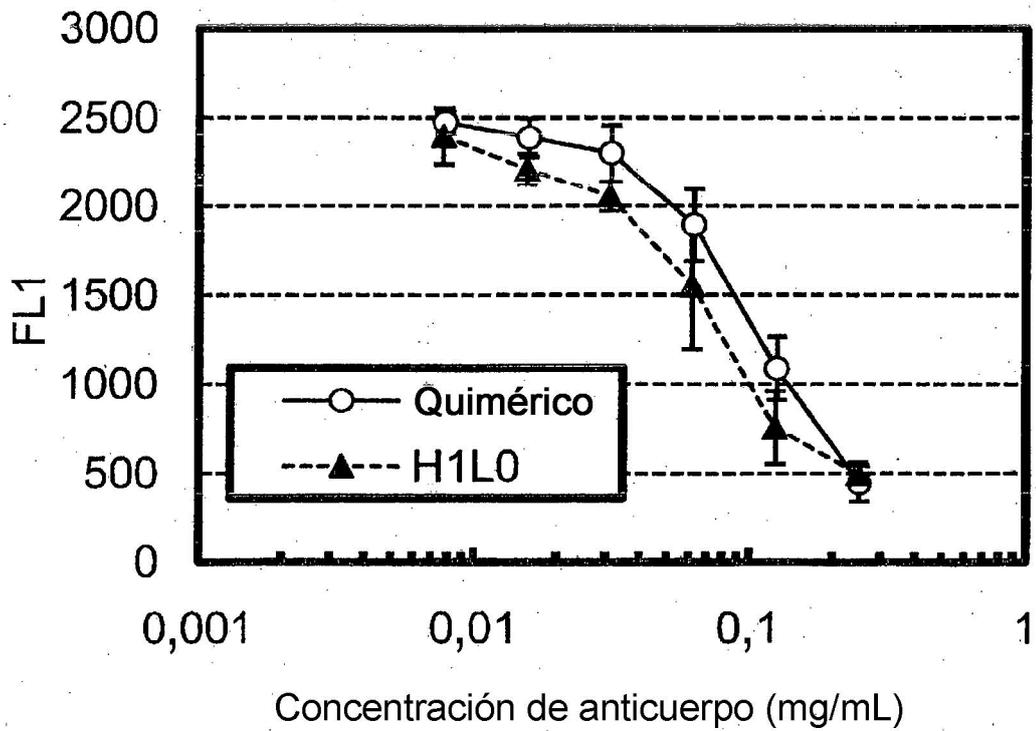
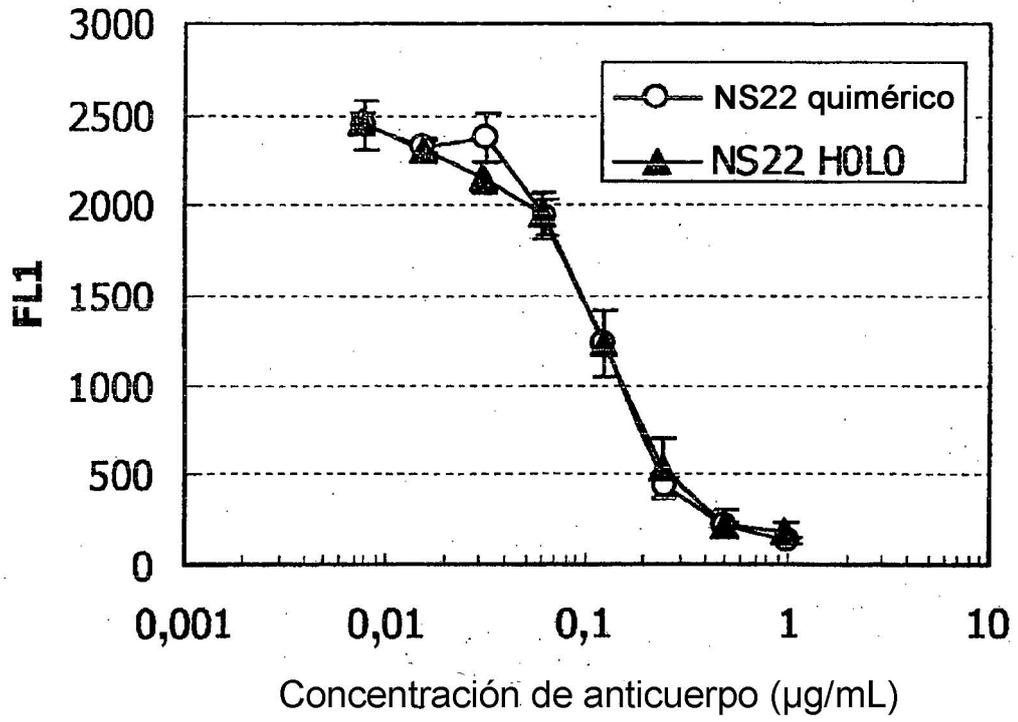


FIG. 9

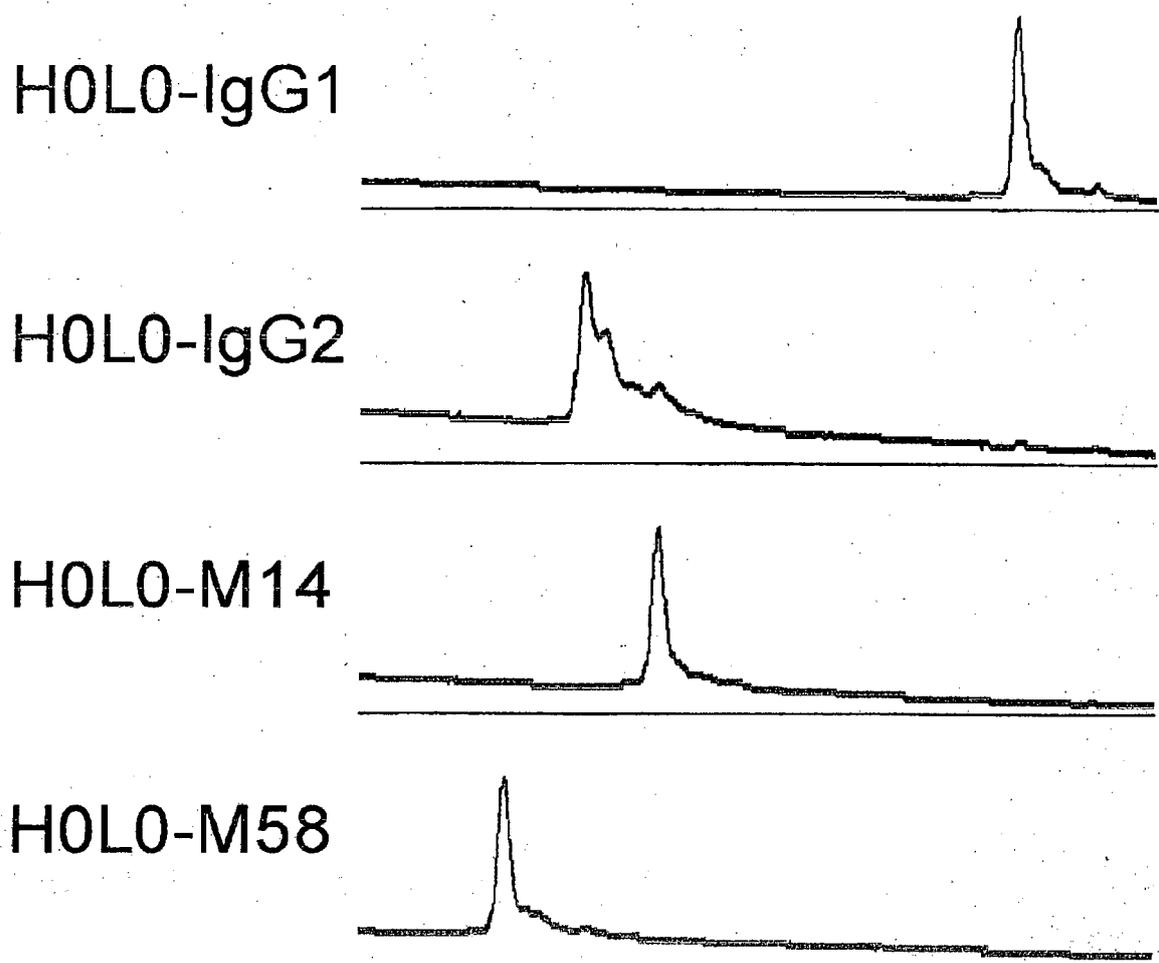


FIG. 10

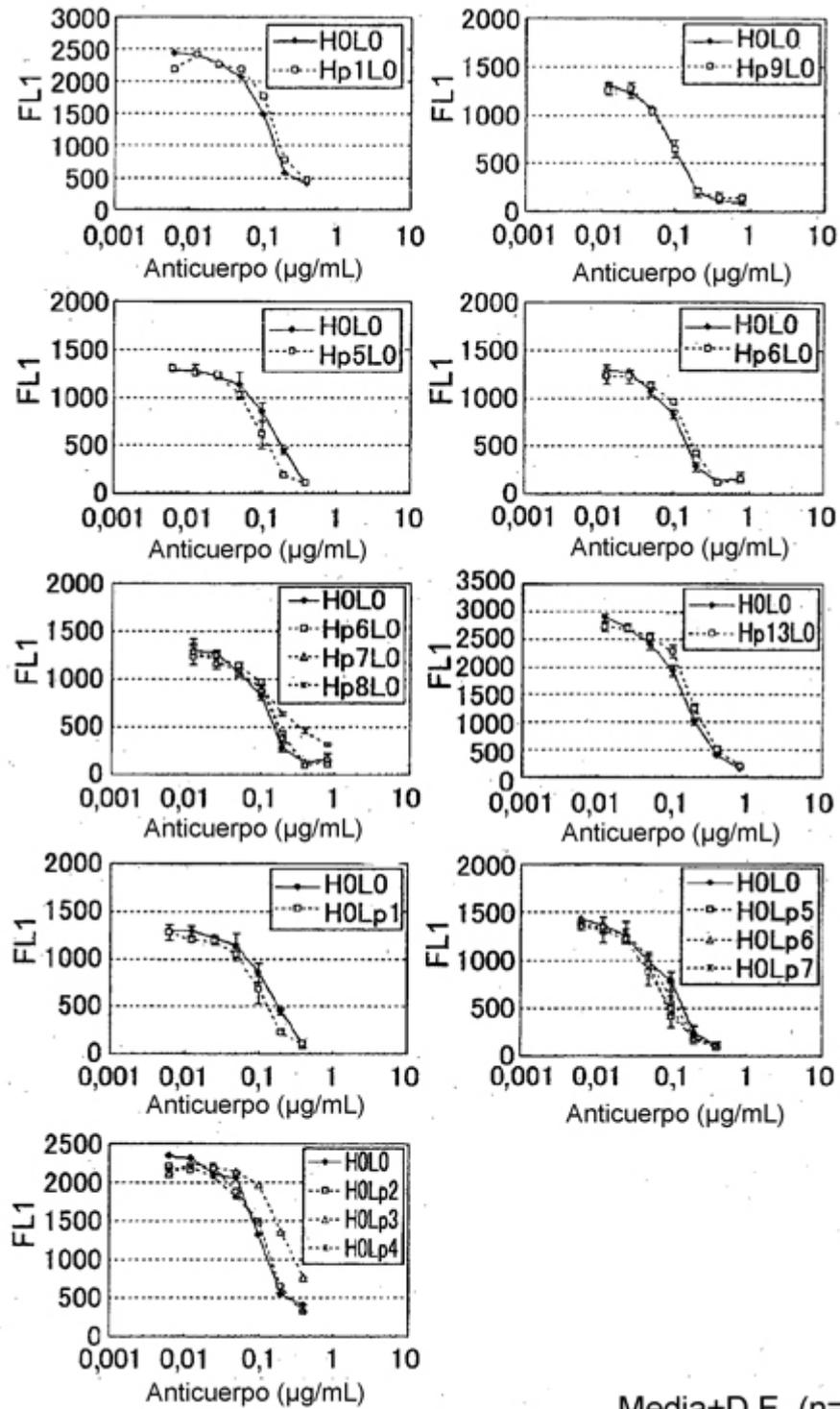


FIG. 11

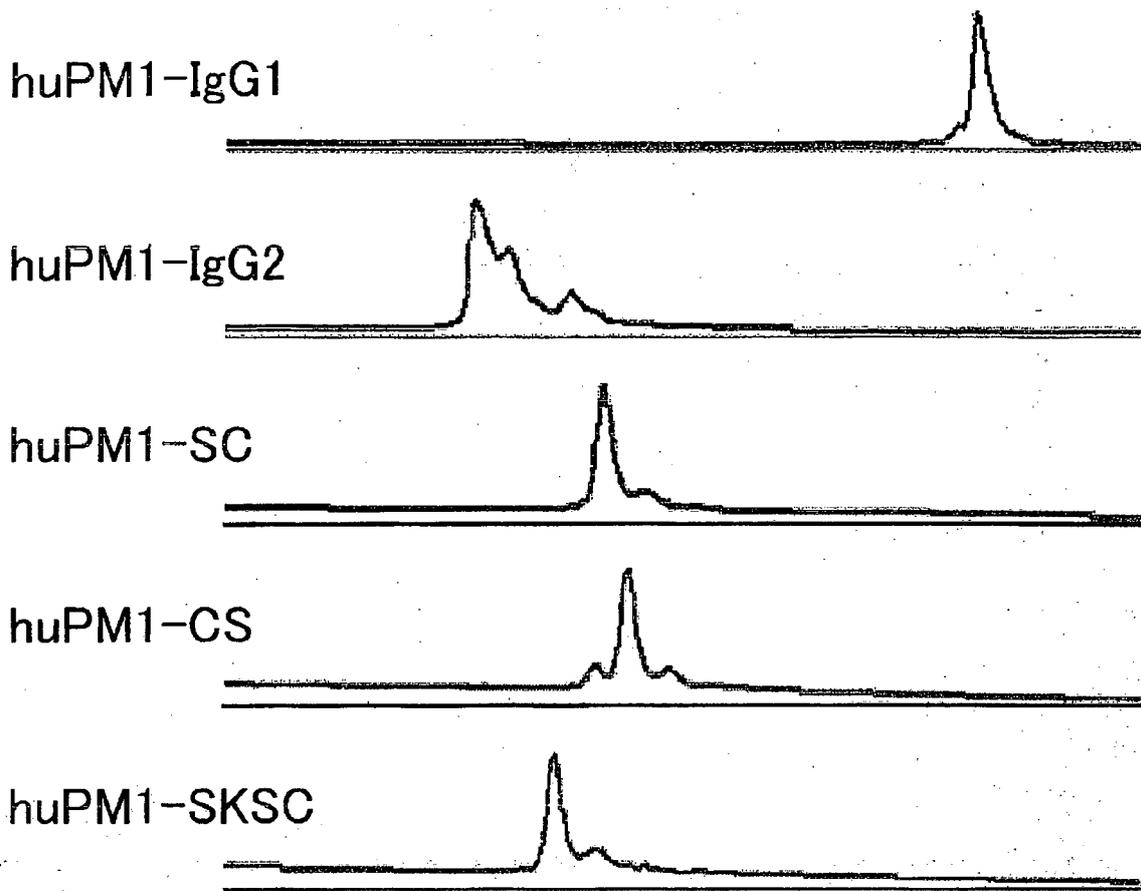


FIG. 12

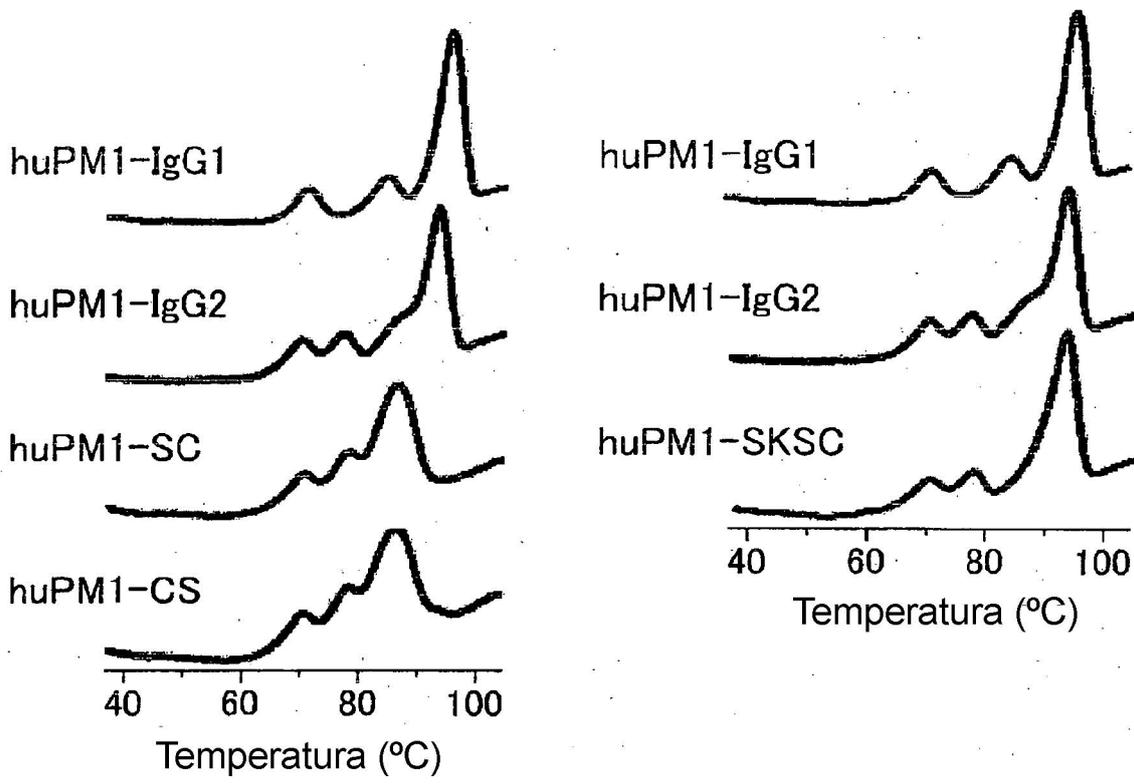


FIG. 13

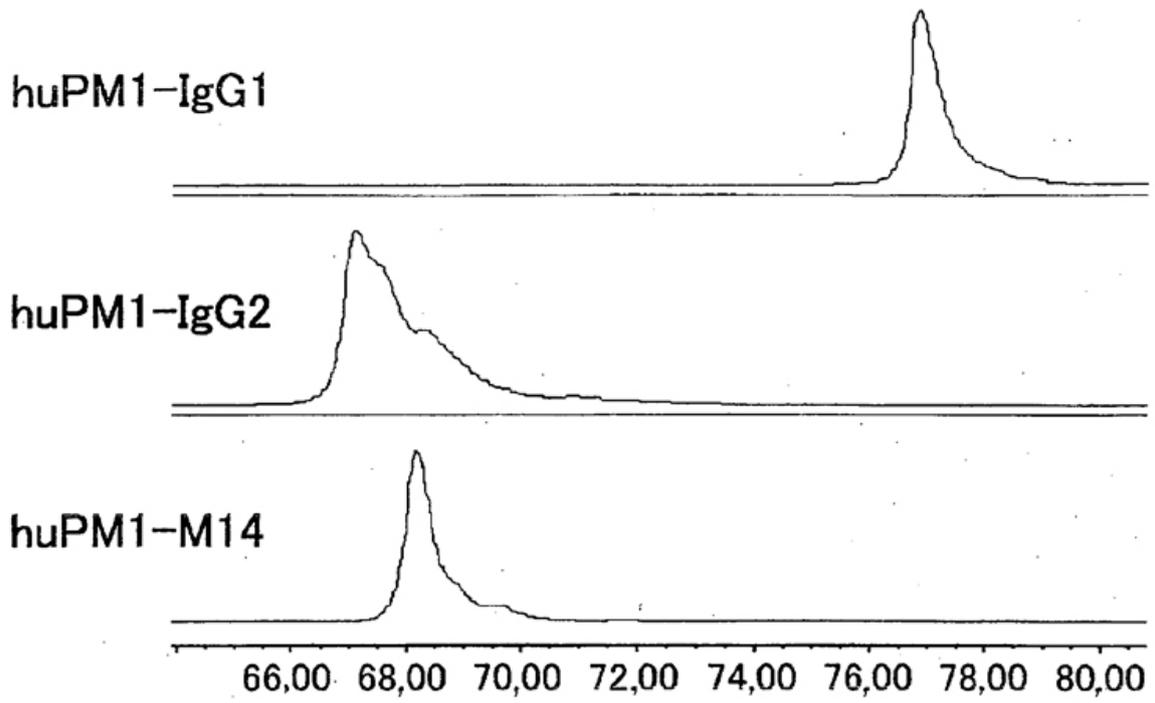


FIG. 14

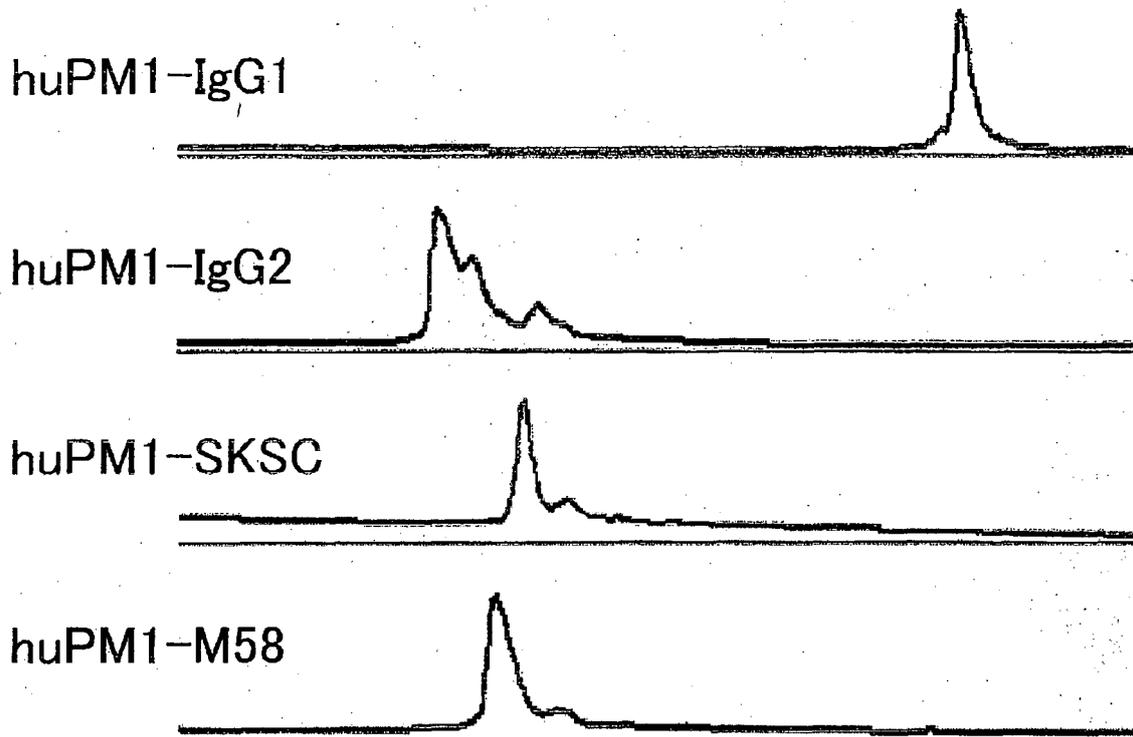


FIG. 15

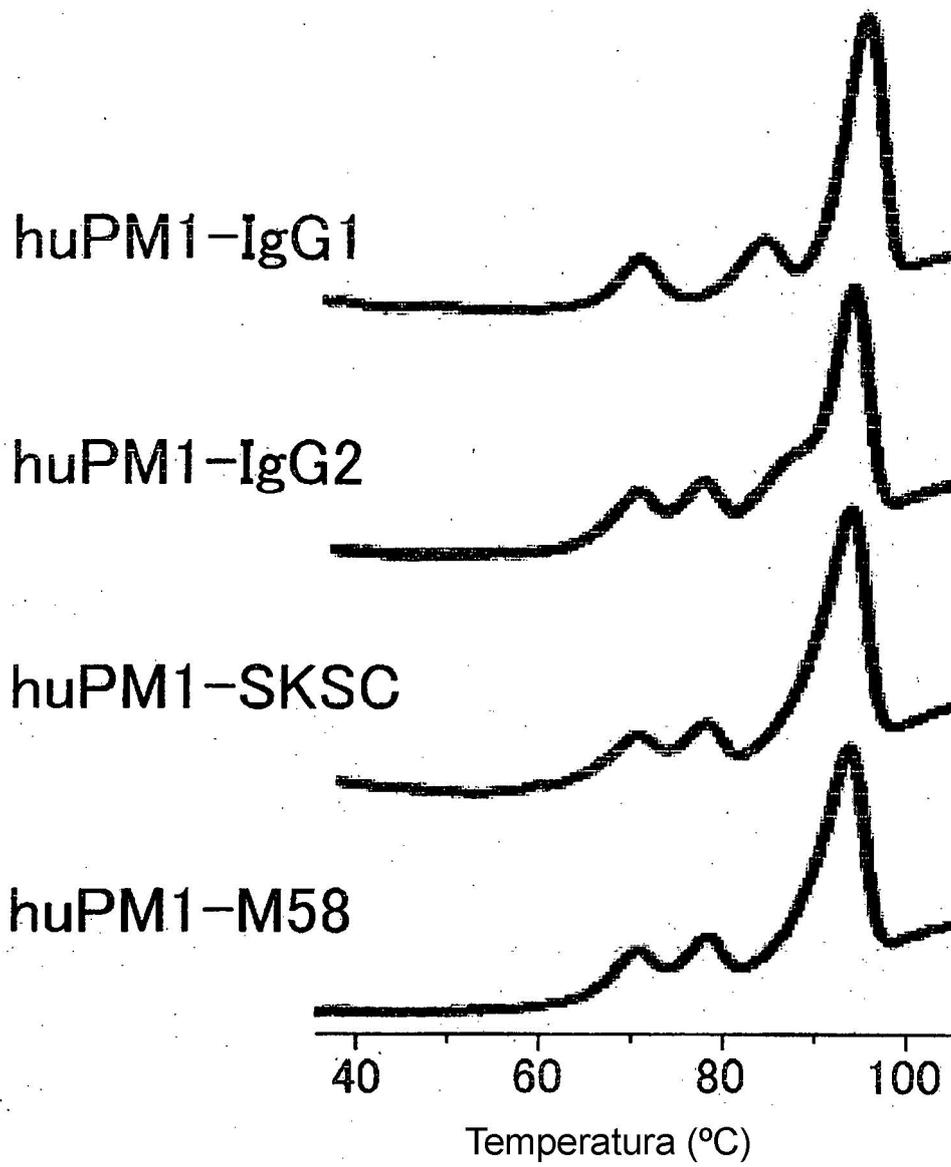


FIG. 16

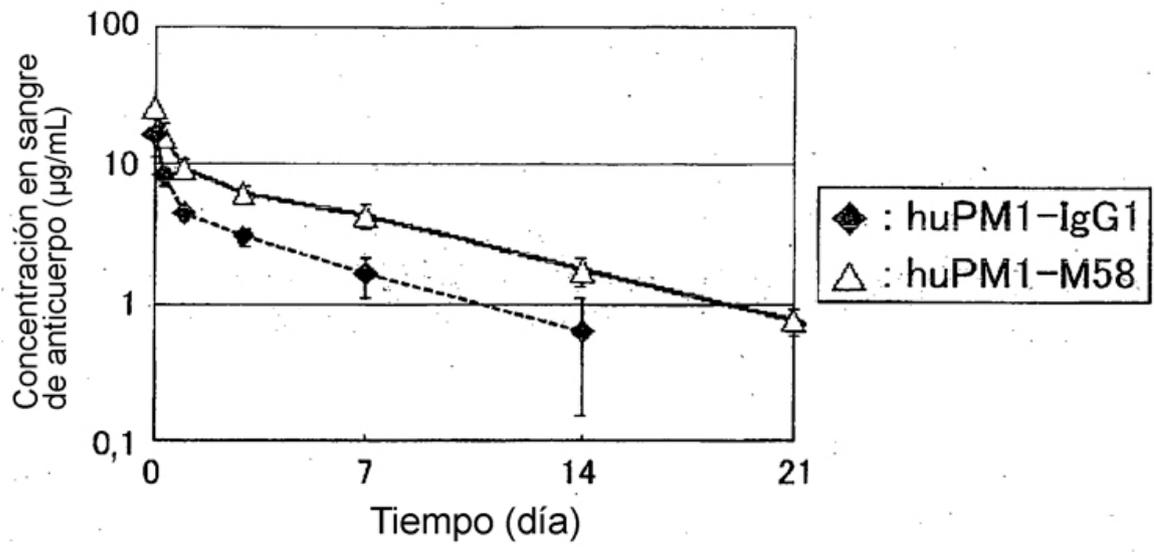


FIG. 17

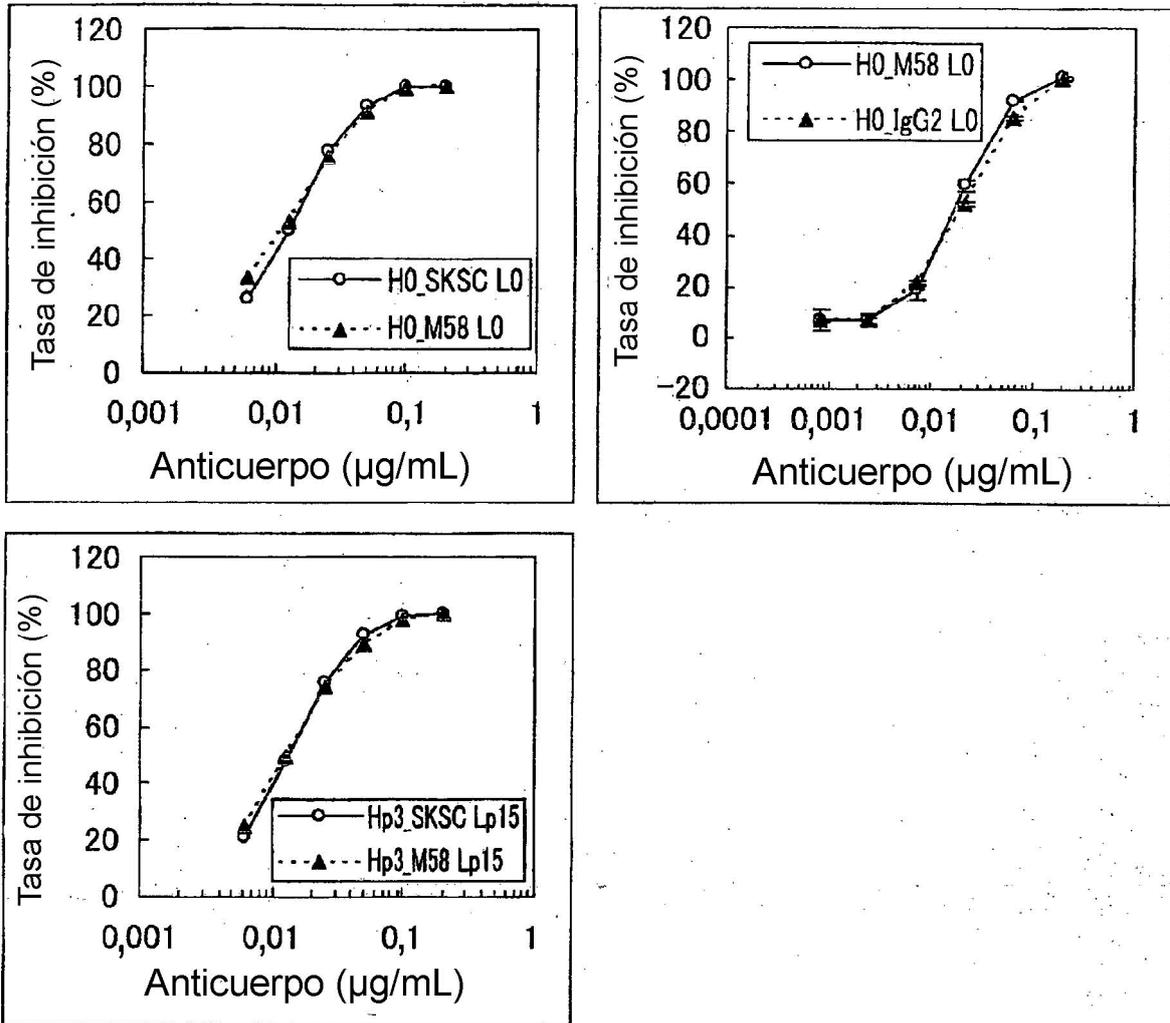


FIG. 18

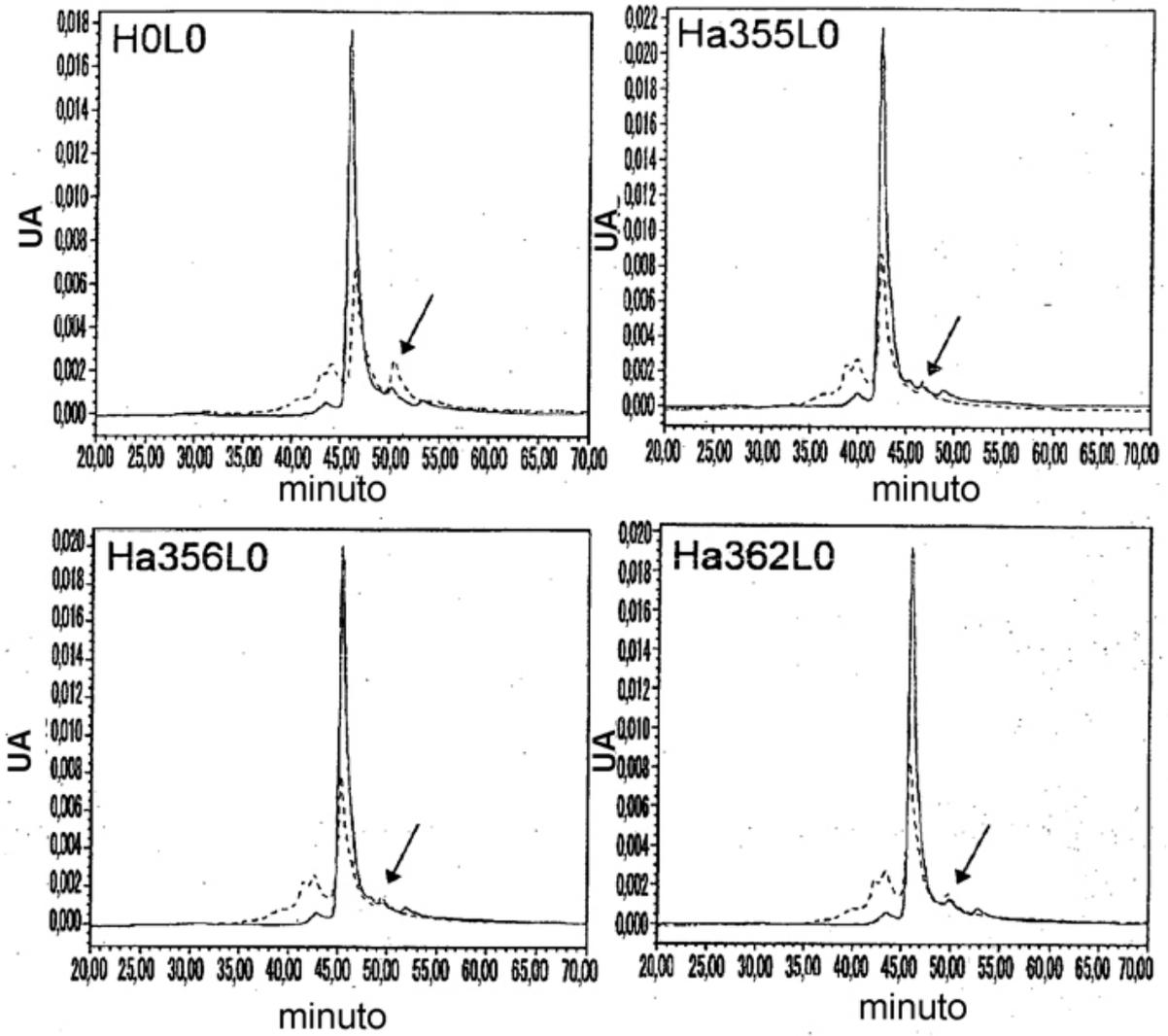


FIG. 19

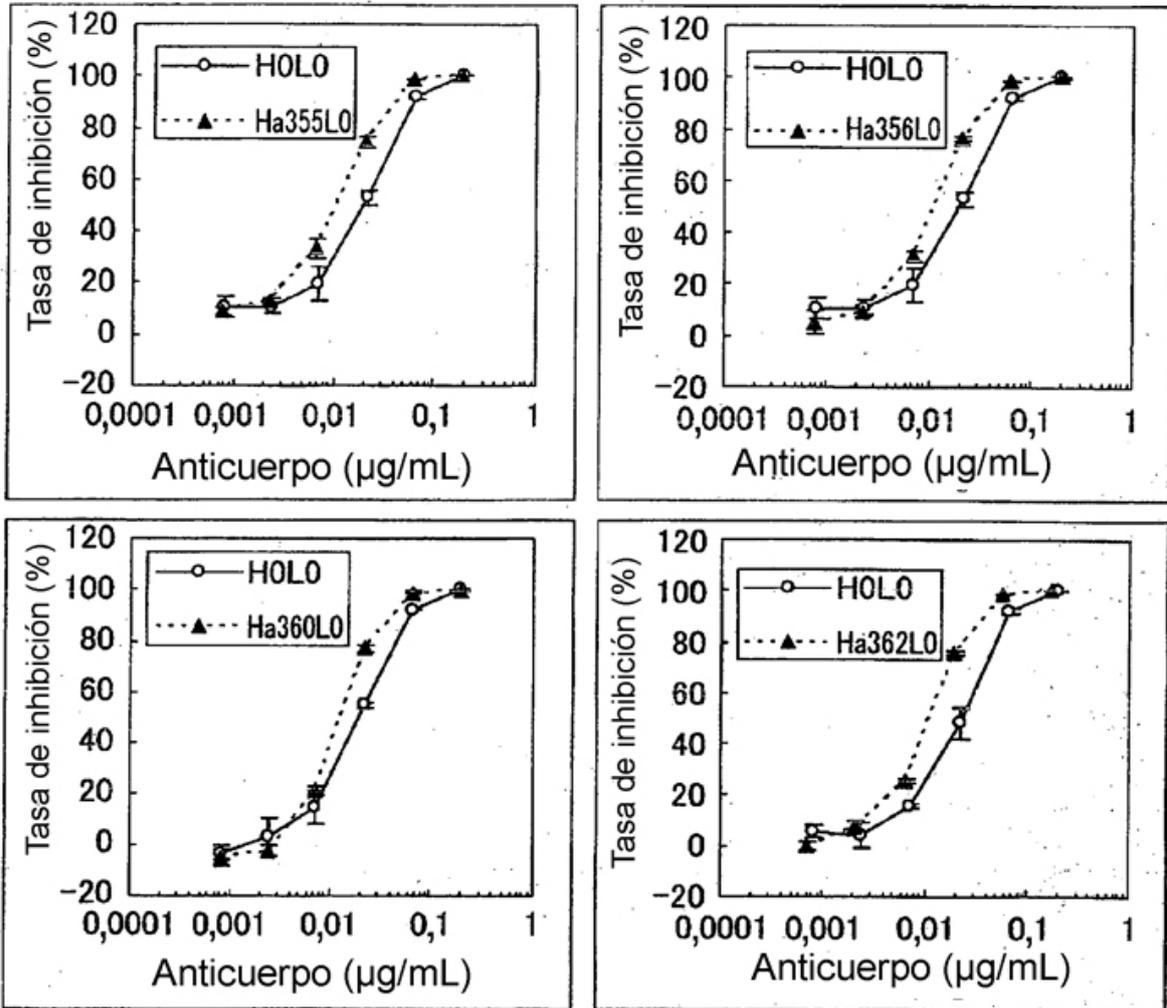


FIG. 20

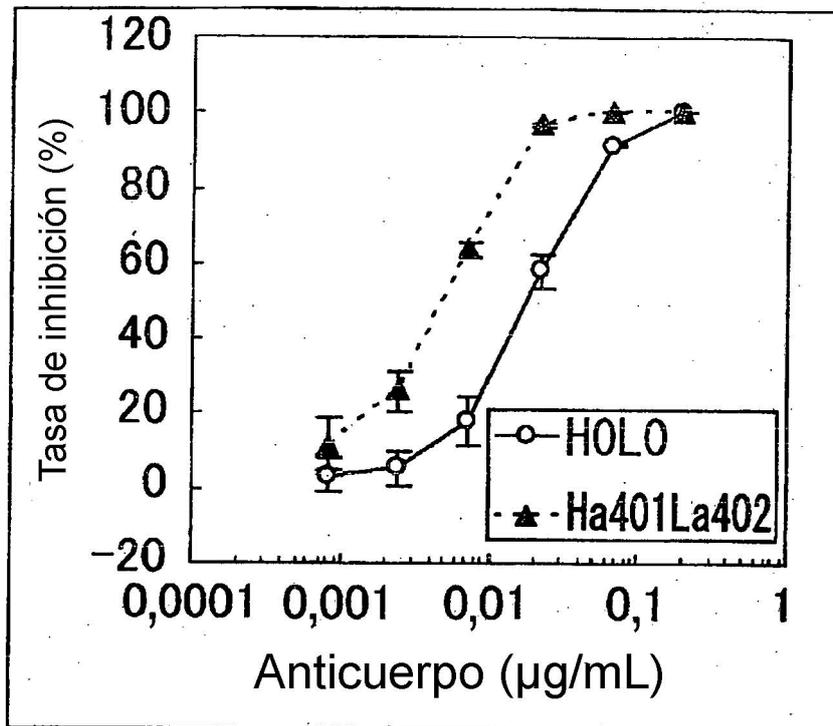


FIG. 21

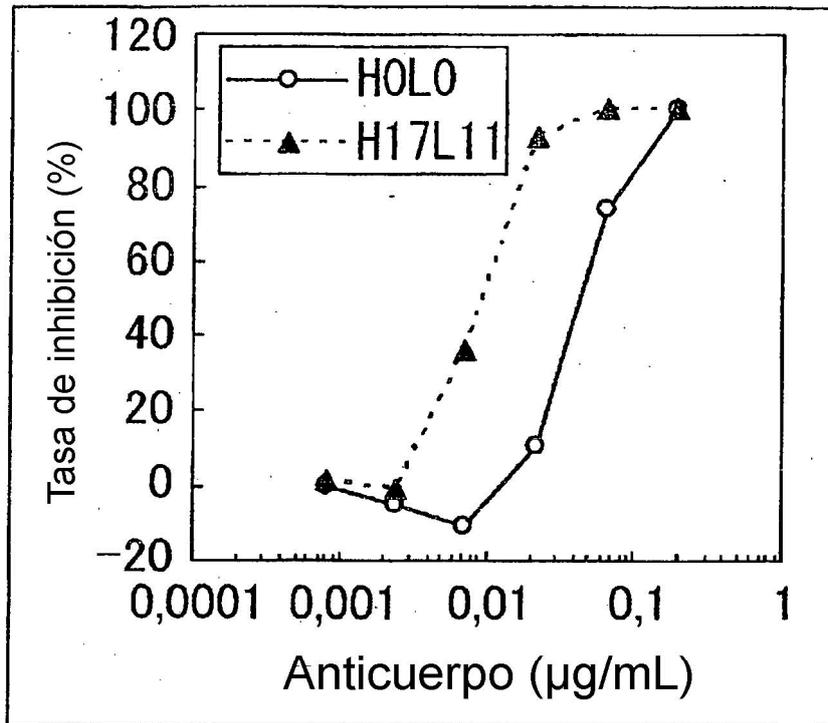


FIG. 22

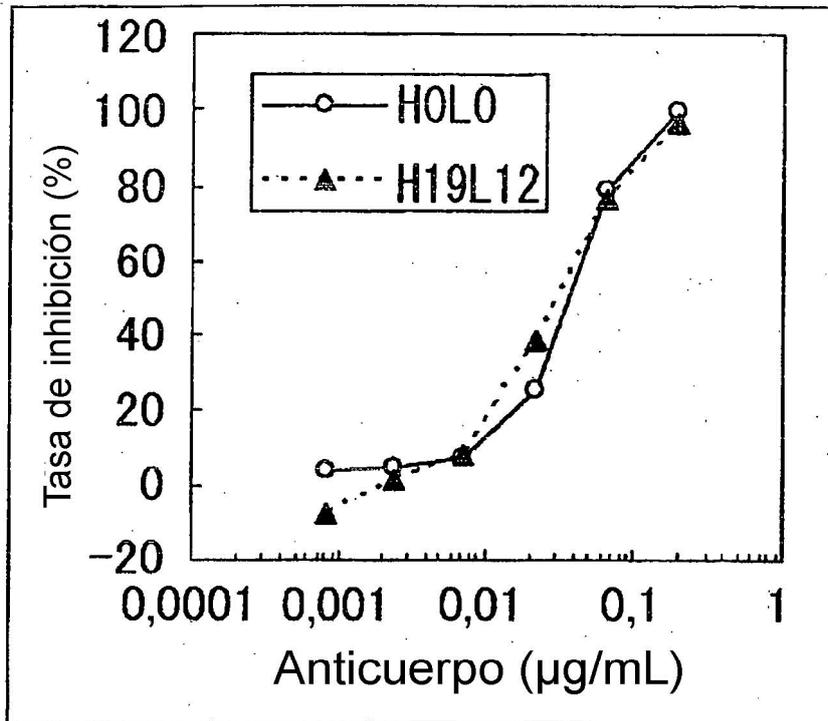


FIG. 23

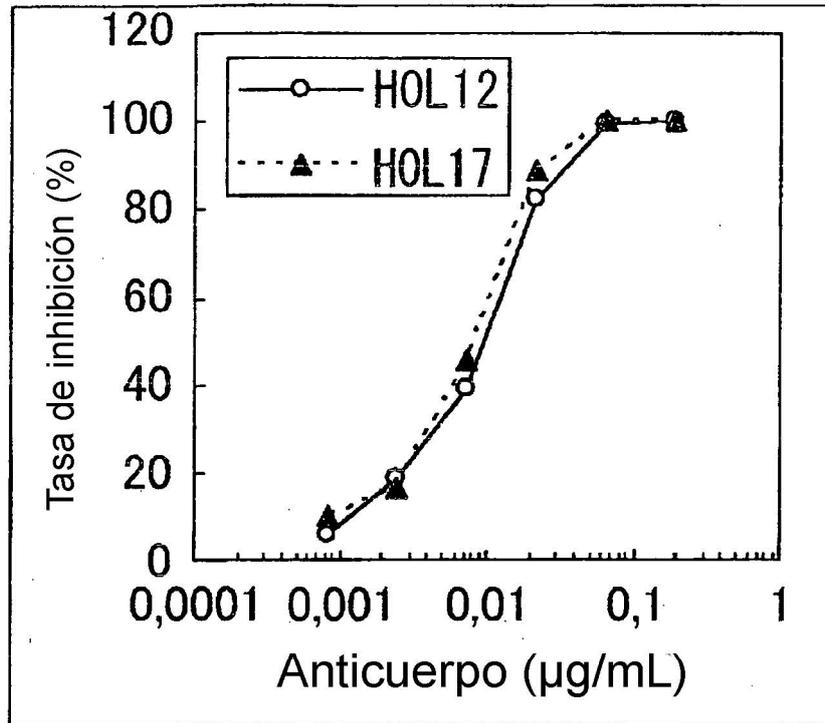


FIG. 24

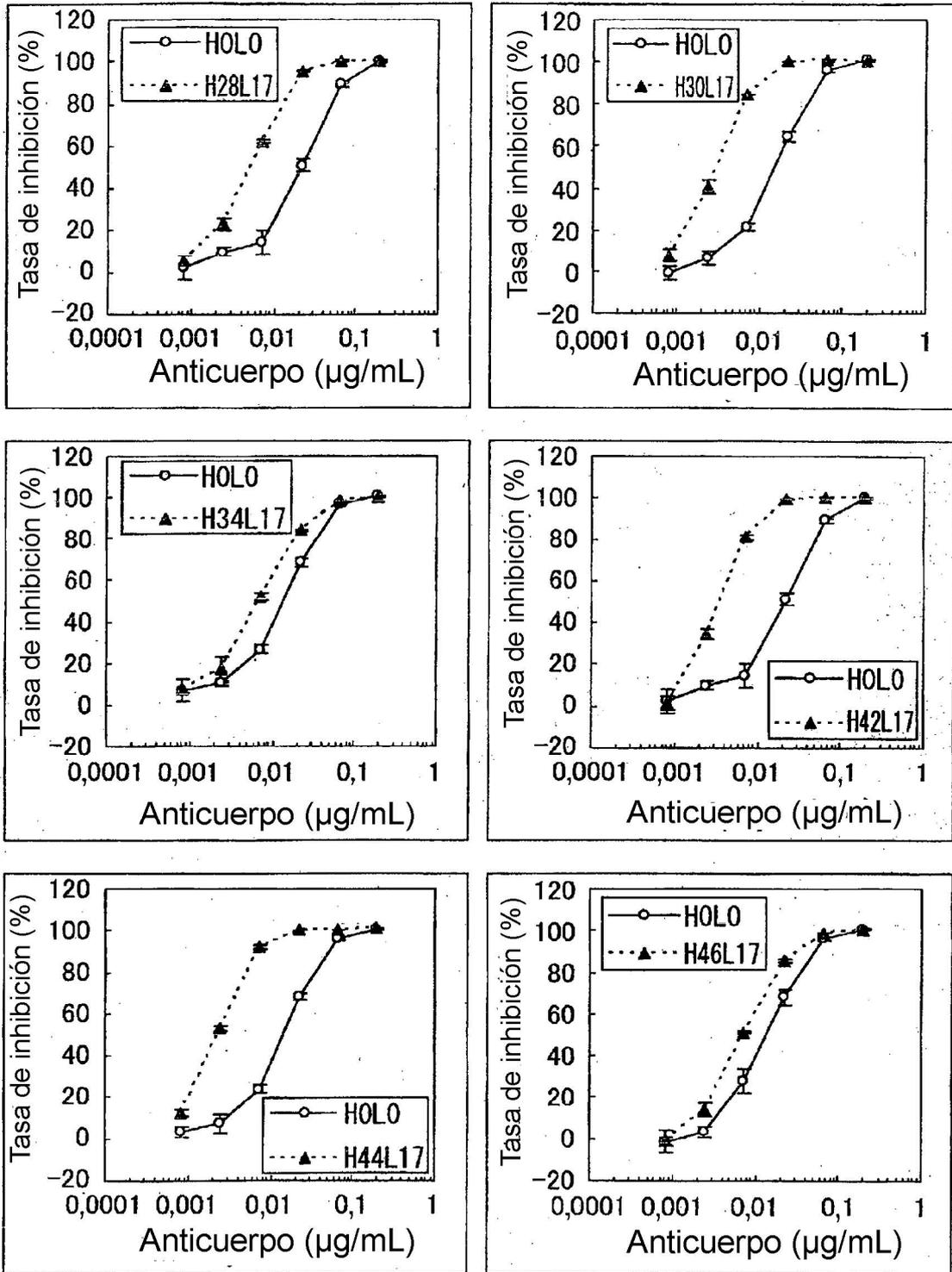


FIG. 25-1

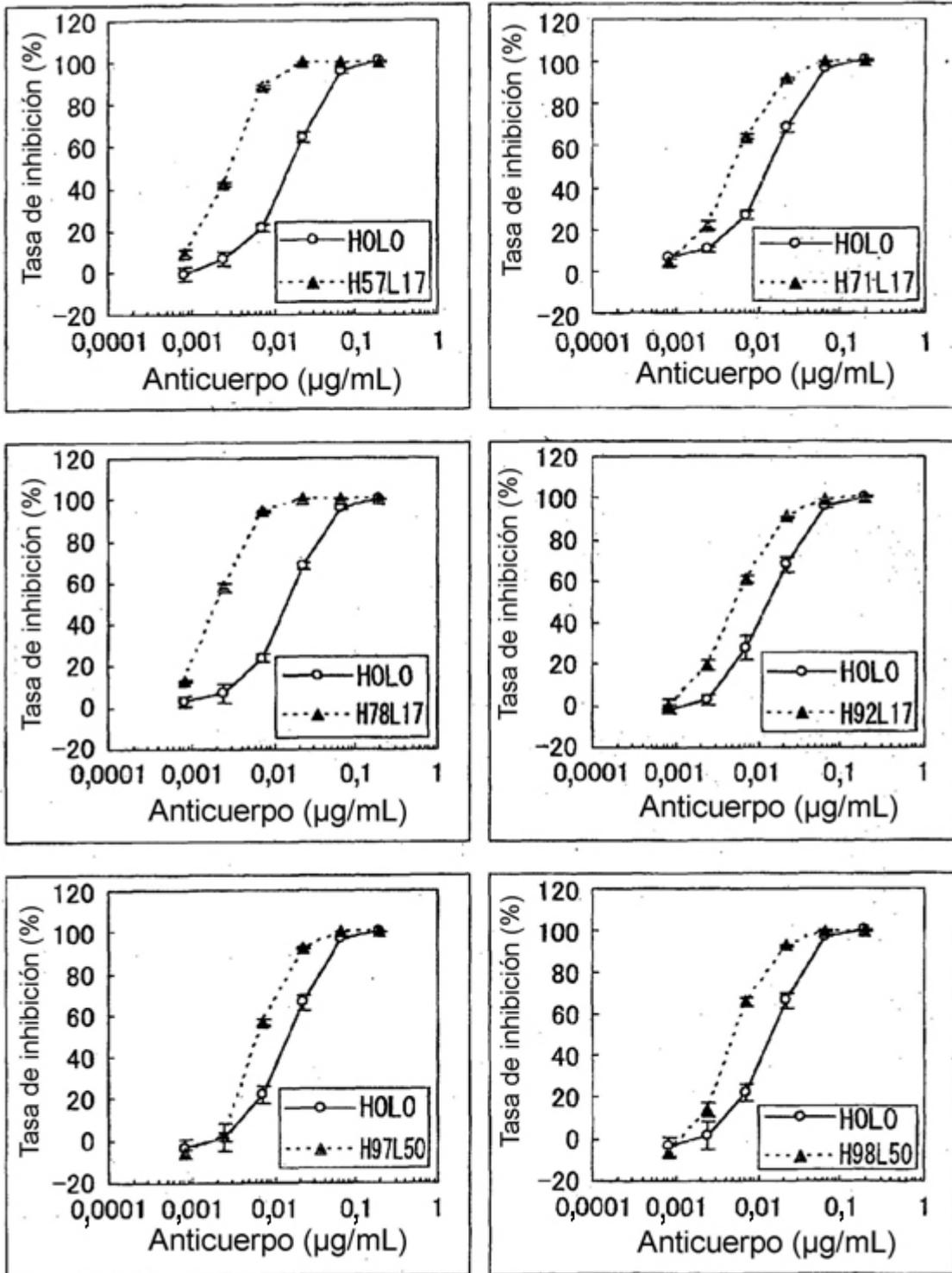
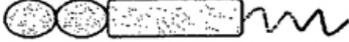


FIG. 25-2

NR10 silvestre

NR10 humano (hhh)



NR10 de raton (mmm) Myc



6His

NR10 quimérico

NR10 quimérico (mmh)



NR10 quimérico (hhm)



CBD FnIIIx3

aprox. 200aa aprox. 300aa

NR10 quimérico (hmm)



NR10 quimérico (mhm)



NR10 quimérico (mhh)



CBD1 CBD2 FnIIIx3

aprox. 100aa aprox. 300aa
aprox. 100aa

FIG. 26

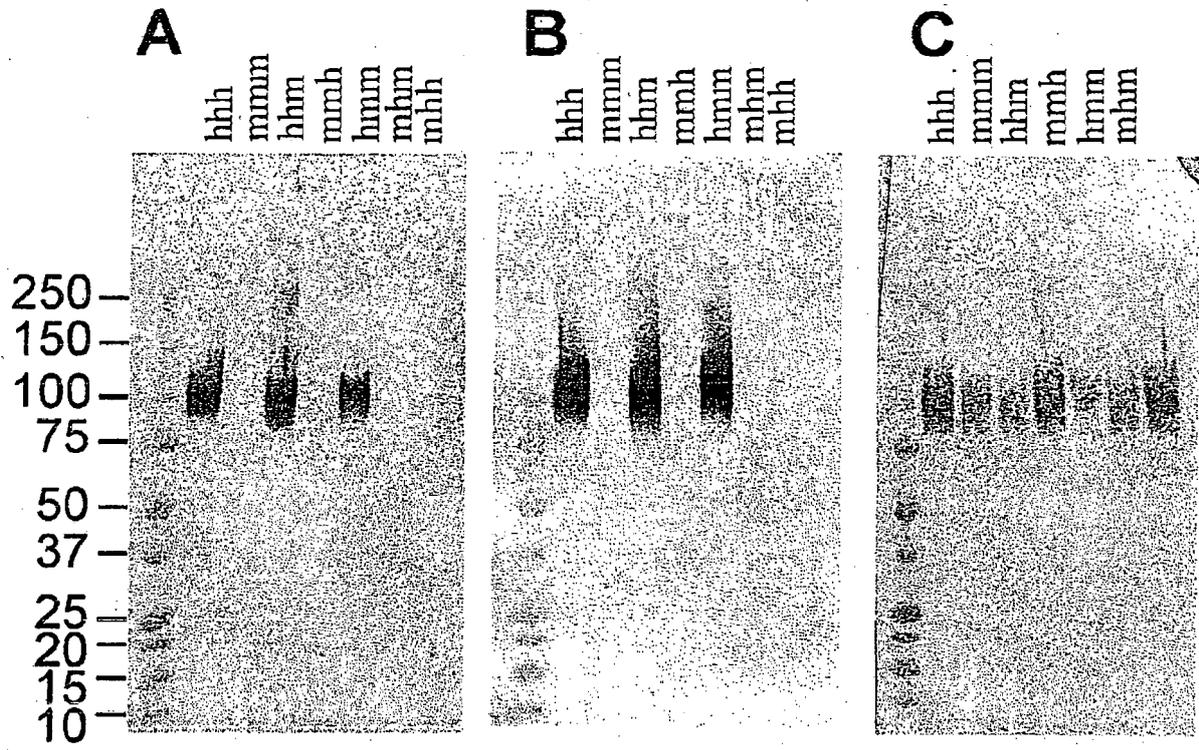


FIG. 27

