

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 343**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2009 E 09760073 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2373335**

54 Título: **Anticuerpos monoclonales anti-ferroportina 1 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120076 P

04.09.2009 US 239818 P

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

12.04.2016

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**LEUNG, DONMIENNE, DOEN, MUN;
LUAN, PENG;
MANETTA, JOSEPH, VINCENT;
TANG, YING y
WITCHER, DERRICK, RYAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 566 343 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos monoclonales anti-ferroportina 1 y usos de los mismos

La presente invención se refiere a anticuerpos que se unen a ferroportina 1 (FPN1) y a su uso en el tratamiento de anemia.

5 El hierro es un elemento traza esencial que se requiere para numerosas funciones celulares. En mamíferos, el suministro de hierro al cuerpo se regula de modo que haga concordar los requerimientos de hierro del organismo con el nivel de absorción de hierro por enterocitos duodenales. El transporte de hierro a través de la membrana basolateral del enterocito se cree que está mediado por ferroportina 1 (también conocida como transportador regulado por hierro 1 (IREG-1), proteína transportadora de metales 1 (MTP1) y SLC40A1), referida de ahora en adelante en el presente documento como FPN1.

Se sabe que FPN1 es un receptor para hepcidina, una hormona polipeptídica fabricada por el hígado en respuesta a depósitos de hierro e inflamación. La unión de hepcidina madura a FPN1 conduce a la internalización y degradación de FPN1, evitando la exportación de hierro celular y es un importante factor controlador de homeostasia de hierro sistémica..

15 La patente de los EE.UU. N.º: 7.166.448 divulga, *entre otras cosas*, secuencias de nucleótidos que codifican proteínas FPN 1 humanas, proteínas FPN 1 humanas que tienen función de transporte de hierro y un antisuero policlonal de conejo generado a un péptido que consiste en los 19 aminoácidos del extremo C-terminal de la FPN1 humana. La publicación de solicitud de patente internacional PCT N.º: WO2009/094551 describe Mabs contra ferroportina y procedimientos de usarlos para tratar trastornos de homeostasis de hierro. Más específicamente, el documento WO2009/094551 describe anticuerpos monoclonales de roedor y anticuerpos monoclonales completamente humanos frente a diversos epítomos de proteínas de FPN1 humanas.

En vista de la implicación de FPN1 en el transporte de hierro y de la asociación de mutaciones de FPN1 con enfermedades de homeostasis de hierro, existe una necesidad de antagonistas de FPN1 terapéuticamente útiles que se unan con alta afinidad a un epítomo extracelular de FPN1 y después de la unión, inhiban internalización de FPN1 mediada por hepcidina madura, manteniendo o potenciando de este modo exportación de hierro a partir de reservorios intracelulares. Adicionalmente, dirigir FPN1 terapéuticamente con un Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo, con el objetivo de inhibir la unión de hepcidina madura a un epítomo extracelular de FPN1 debe llevarse a cabo de forma suficientemente precisa de modo que el anticuerpo no perturbe significativamente el flujo de hierro celular y/o induzca internalización después de la unión a su diana. Adicionalmente, un anticuerpo anti-FPN destinado para uso en terapia médica humana debe presentar características farmacocinéticas y farmacodinámicas suficientes, incluyendo estabilidad *in vivo* y/o semivida de eliminación para permitir su uso terapéutico. Uno o más de los anticuerpos anti-FPN1 humana divulgados en el presente documento unen específicamente FPN1 humana, incluyendo al menos un fragmento peptídico de la misma seleccionado del grupo que consiste en:

- a) ₄₀₃SPFEDIRSRFIQGESITPTK₄₂₂ (SEC ID N.º: 12);
- 35 b) ₄₀₆EDIRSRFIQGESIT₄₁₉(SEC ID N.º: 13);
- c) ₄₀₉RSRFIQGESITPTK₄₂₂ (SEC ID N.º: 14);
- d) ₄₀₃SPFEDIRSRFIQG₄₁₅ (SEC ID N.º: 15);
- e) ₄₀₉RSRFIQGESIT₄₁₉ (SEC ID N.º: 16); y
- 40 f) ₄₀₉RSRFIQQ₄₁₅ (SEC ID N.º: 95), bloquean la unión de hepcidina a ferroportina, inhiben de forma potente la actividad de hepcidina *in vitro*, elevan los niveles de hierro sérico de una manera dependiente de la dosis *in vivo* y tienen características de solubilidad, estabilidad *in vivo* y semivida de eliminación aceptables, lo que los hace agentes útiles para tratar y/o evitar anemia en un sujeto en necesidad de tal tratamiento por administración por medio de infusión intravenosa o, incluso quizás, por medio de inyección subcutánea.

Por tanto, entre sus diversos aspectos, la presente invención proporciona:

45 Anticuerpos monoclonales, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que se unen específicamente a ferroportina 1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítomo que comprende aminoácidos localizados en una o más secuencias aminoacídicas seleccionadas del grupo que consiste en:

- a. ₄₀₃SPFEDIRSRFIQGESITPTK₄₂₂ (SEC ID N.º: 12);
- 50 b. ₄₀₆EDIRSRFIQGESIT₄₁₉ (SEC ID N.º: 13);
- c. ₄₀₉RSRFIQGESITPTK₄₂₂(SEC ID N.º: 14);

- d. ${}_{403}\text{SPFEDIRSRFIQG}_{415}$ (SEC ID N.º: 15);
- e. ${}_{409}\text{RSRFIQGESIT}_{419}$ (SEC ID N.º: 16); y
- f. ${}_{409}\text{RSRFIQG}_{415}$ (SEC ID N.º: 95).

5 En algunos modos de realización, la presente invención proporciona Mabs, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente o en SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y el Mab, o fragmento de unión a antígeno, une FPN 1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 12 con una k_D de aproximadamente 100 nM o
10 menos según se determina por resonancia de plasmón superficial (RPS), preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab.

En algunos modos de realización, el Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende seis CDR seleccionadas del grupo que consiste en:

- 15 (a) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente; y
- (b) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente;

20 y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que consiste en o que consiste esencialmente en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- a) ${}_{403}\text{SPFEDIRSRFIQGESITPTK}_{422}$ (SEC ID N.º: 12)
- b) ${}_{406}\text{EDIRSRFIQGESIT}_{419}$ (SEC ID N.º: 13);
- c) ${}_{409}\text{RSRFIQGESITPTK}_{422}$ (SEC ID N.º: 14);
- d) ${}_{403}\text{SPFEDIRSRFIQG}_{415}$ (SEC ID N.º: 15);
- 25 e) ${}_{409}\text{RSRFIQGESIT}_{419}$ (SEC ID N.º: 16); y
- f) ${}_{409}\text{RSRFIQG}_{415}$ (SEC ID N.º: 95)

con una k_D de menos de aproximadamente 100 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab.

30 En modos de realización particulares, los Mabs, o el fragmento de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención, inhiben la internalización y/o degradación de FPN1 humana inducida por hepcidina, manteniendo o incrementando de este modo 1) el transporte de hierro fuera de las células, 2) el nivel de hierro sérico, 3) el recuento de reticulocitos, 4) la cantidad de células rojas de la sangre, 5) la hemoglobina, y/o 6) el hematocrito en un sujeto, preferentemente, un sujeto humano, en al menos aproximadamente el 10 % en comparación con lo de dicho sujeto en ausencia de dichos Mab, o de dicho fragmento de unión a antígeno de los mismos.

35 En otro aspecto, se proporcionan los polinucleótidos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica Mabs anti-FPN-1 humana, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, descritas en el presente documento y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporciona 1) el uso de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento en terapia, preferentemente, una terapia para tratar o evitar anemia, 2) el uso de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento en terapia de combinación, preferentemente, una terapia de combinación para tratar o evitar anemia, 3) el uso de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento para tratar o evitar anemia, manteniendo o incrementando los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un sujeto, preferentemente, un ser humano, 4) el uso de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento, para la elaboración de un medicamento para tratar o evitar anemia, manteniendo o incrementando los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un sujeto, preferentemente, un ser humano y 5) el uso de los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento en la elaboración de un medicamento para su uso en terapia de combinación para tratar o evitar anemia, incrementando los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano, en el que dicho medicamento se va a administrar en combinación con uno o más ESA

u otro agente terapéutico o tratamiento terapéutico empleado convencionalmente para tratar anemia, mantener o incrementar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano.

5 Aún en otro aspecto, se proporcionan procedimientos para 1) mantener o incrementar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un sujeto, preferentemente un ser humano, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo, divulgado en el presente documento, 2) tratar o evitar anemia, incluyendo, pero sin limitarse a anemia de enfermedad crónica, anemia de cáncer y anemia de inflamación, que comprenden administrar a un sujeto, preferentemente, un ser humano, que lo necesite una cantidad eficaz de un Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo, divulgado en el presente documento, 3) un procedimiento de tratamiento o de prevención de anemia, incluyendo, pero sin limitarse a anemia de enfermedad crónica, anemia de cáncer y anemia de inflamación, que comprende administrar a un sujeto, preferentemente, un paciente humano que lo necesite una cantidad eficaz de una combinación de Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgada en el presente documento, o una mezcla de al menos un Mab y al menos un fragmento de unión a antígeno divulgada en el presente documento y 15 4) uno cualquiera de los procedimientos anteriores 1-3, que comprende además administrar a dicho paciente humano un ESA, u otro agente terapéutico o tratamiento terapéutico administrado para mantener o incrementar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano.

20 Aún en otro aspecto, se proporcionan procedimientos para inhibir la internalización inducida por hepcidina madura y la degradación de FPN1, que comprenden poner en contacto dicha FPN1 y una cantidad eficaz de al menos un Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo, divulgados en el presente documento.

También se proporciona un procedimiento de disminuir la unión de hepcidina humana madura a la FPN1 humana que comprende poner en contacto dicha FPN1 humana y una cantidad eficaz de al menos un Mab, y/o fragmento de unión a antígeno del mismo, divulgado en el presente documento.

25 También se proporciona un procedimiento de disminuir la cantidad de proteínas FPN1 que se internalizan por una célula que expresa proteínas FPN1, que comprende administrar a un paciente humano que lo necesita una cantidad eficaz de al menos uno de los Mabs, y/o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgado en el presente documento.

30 La figura 1 representa secuencias de diversos péptidos que comprenden fragmentos del inmunógeno usados para generar anticuerpos anti-FPN1 y los resultados de los experimentos de unión péptido-anticuerpo usando los péptidos para definir el epítipo de anti-FPN1 Mab 34A9. Los aminoácidos subrayados indican secuencias de ferroporfina reales. Mab 34A9 se une a péptidos FpnE3a, 060719Z, 0708L4C y 0708L4D, que contienen todos la secuencia aminoacídica común de RSRFIQG (SEC ID N.º: 95).

35 La figura 2A muestra las secuencias de aminoácidos de estructura 02 de cadena ligera totalmente humana con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas como FRL1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.º: 74, 75, 76 y 77, respectivamente). La figura 2B muestra la secuencia de aminoácidos de la estructura de cadena pesada humana VH1-69 con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas FRH1-4 (SEC ID N.ºs: 78-81, respectivamente).

40 La figura 3A muestra las secuencias de aminoácidos de la estructura 018 de cadena ligera humana con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas como FRL1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.ºs: 74, 75, 82 y 77, respectivamente). Residuos diferente de residuos 02 están en negrita y subrayados

La figura 3B muestra la secuencia de aminoácidos de la estructura de cadena pesada humana VH1-18 con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas FRH1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.ºs: 83, 79, 84 y 81, respectivamente). Residuos diferentes de VH1-69 están en negrita y subrayados.

45 La figura 4A muestra las secuencias de aminoácidos de la estructura L12 de cadena ligera humana con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas como FRL1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.ºs: 85, 75, 86 y 77, respectivamente). Residuos distintos e los residuos 02 están en negrita y subrayados

50 La figura 4B muestra la secuencia de aminoácidos de la región estructural humana de cadena pesada VH1-46 con CDR intercaladas . Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas FRH1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.ºs: 83, 79, 87 y 81, respectivamente). Residuos diferentes de VH1-69 están en negrita y subrayados.

55 La figura 5 muestra las secuencias de aminoácidos de la estructura L1 de cadena ligera humana con CDR intercaladas. Las cuatro regiones estructurales están etiquetadas como FRL1, 2, 3 y 4 (SEC ID N.ºs: 74, 168, 76 y 169, respectivamente). Residuos diferentes de residuos de 02 están en negrita y subrayados. La secuencia de línea germinal para la región FR1 de la estructura L12 de cadena ligera humana es como se muestra en la SEC ID N.º: 85; una variación en la que la secuencia de aminoácidos de la región FR1 región de la estructura de cadena ligera humana L1 es como se muestra en la SEC ID N.º:74 se contempla en determinados modos de realización de la presente invención.

- La figura 6 muestra una gráfica de niveles de hepcidina séricos en macacos de Java machos después de la administración de IgG 1 murina 1 de control o de Mab 1G9 murino como una dosis i.v. única de 30 mg/kg. Los datos son de animales individuales. La figura 7 muestra una gráfica de niveles de hierro séricos en macacos de Java machos después de la administración de IgG 1 murina 1 de control o de Mab 1G9 murino administrados como una dosis i.v. única de 30 mg/kg. Los datos son de animales individuales. La figura 8 muestra las secuencias de aminoácidos y la secuencia aminoacídica consenso de las regiones variables de cadena pesada preferidas para los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención. Un periodo (.) indica que el aminoácido en esa posición es idéntico al aminoácido correspondiente de la secuencia número 1. CDR están subrayadas y en negrita para el número de secuencia 1.
- La figura 9 muestra las secuencias de aminoácidos y la secuencia aminoacídica consenso de las regiones variables de cadena ligera preferida para los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención. Un periodo (.) indica que el aminoácido en esa posición es idéntico al aminoácido correspondiente de la secuencia número 1. CDR están subrayadas y en negrita para el número de secuencia 1.
- La figura 10 representa las concentraciones séricas de Mab 4A10-3 y Mab Combi11 en macacos de Java después de una sola dosis de inyección i.v. rápida de 0,3, 1,0, o 3,0 mg/kg. Las concentraciones séricas de Mab Combi11 a la dosis de 0,3 mg/kg estaban por debajo del límite de detección del ensayo (<20 ng/ml). Los datos son la media \pm DT.
- La figura 11 representa las concentraciones séricas de Mab 4A10-3 y Mab Combi11 en ratas Sprague Dawley después de una sola dosis de inyección i.v. rápida de 3,0 mg/kg. Los datos son la media \pm DT.
- Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento: ACB: ácido bicinconínico, BSA: seroalbúmina bovina, CDR: región determinantes de la complementariedad, DTT: ditioneitol, DMEM: medio de Eagle modificado de Dulbecco, D-PBS: solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, EDTA: etilendiamina de ácido tetraacético, ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, ESA: agente estimulante de la eritropoyesis, FAC: citrato de amonio férrico, FBS: suero fetal bovino, Fe:NTA: nitrilotriacetato férrico, FLU: unidades de fluorescencia, GFP: proteína fluorescente verde, i.v.: intravenoso, IPTG: isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosido, IMAC: cromatografía de afinidad de iones metálicos inmovilizados, Mab: anticuerpo monoclonal, Mabs: anticuerpos monoclonales, OPD: diclorhidrato de o-fenilendiamina, PBS: solución salina tamponada con fosfato, PBST: solución salina tamponada con fosfato Tween-20, SDS: dodecil sulfato de sodio, TBS: solución salina tamponada con Tris, Tris: tris(hidroximetil)aminometano,
- Tritón-X: Éter t-octilfenoxipolietoxietanol-polietilenglicol-terc-octilfenílico de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil-polietilenglicol, Tween-20: polisorbato 20.
- Los Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se unen a un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o en aminoácidos localizados en aminoácidos 403-422 (SEC ID N.º: 12) del polipéptido de FPN1 humano que tiene la secuencia aminoacídica que se muestra en SEC ID N.º: 1. En modos de realización preferentes, estos anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inhiben la internalización inducida por hepcidina y/o la degradación inducida por hepcidina de la FPN1 humana, incrementando de este modo el transporte de hierro fuera de las células *in vitro* e *in vivo* y aumentando los niveles de hierro sérico *in vivo*. Por ejemplo, en modos de realización preferentes, los anticuerpos de la presente invención disminuyen significativamente la acumulación inducida por hepcidina madura de ferritina dentro de células Caco-2, una línea celular de enterocitos humanos que expresa de forma endógena FPN1, *in vitro* (véase, ejemplo 5).
- Un anticuerpo de longitud completa según existe de forma natural es una molécula de inmunoglobulina que comprende 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras interconectadas por enlaces disulfuro. La parte aminoterminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100-110 o más aminoácidos responsables principalmente del reconocimiento de antígenos por medio de las CDR contenidas en ella. La parte carboxiterminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora.
- El término "CDR" como se usa en el presente documento se pretende que signifique los sitios de combinación de antígenos no contiguos que se encuentran dentro de la región variable tanto de los polipéptidos de cadenas pesadas como de los polipéptidos de cadenas ligeras. Estas regiones particulares se han descrito por Kabat, et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977), Kabat, et al., Sequences of protein of immunological interest, (1991) y por Chotia, et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) y por MacCallum, et al., J. Mol. Biol., 262:732-745 (1996) donde las definiciones incluyen solapamiento o subconjuntos de residuos aminoacídicos cuando se comparan entre sí.
- Las CDR están intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones estructurales ("FR"). Cada región variable de cadena ligera (LCVR) y cada región variable de cadena pesada (HCVR) se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo aminoterminal hasta el extremo carboxiterminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las tres CDR de la cadena ligera se denominan "LCDR1, LCDR2 y LCDR3" y las tres CDR de la cadena pesada se denominan "HCDR1, HCDR2 y HCDR3." Las CDR contienen la mayoría de los residuos que forman interacciones específicas con el antígeno. La numeración y la colocación de los residuos aminoacídicos de CDR dentro de las regiones LCVR y HCVR está de acuerdo con convenciones bien conocidas (por ejemplo, Kabat, (1991) y/o Chotia (1987)).

La expresión "numeración de Kabat", como se usa en el presente documento, se reconoce en la técnica y se refiere a un sistema de numeración de residuos aminoacídicos que son más variables (es decir, hipervariables) que otros residuos aminoacídicos en las regiones de cadena pesada y ligera de un anticuerpo (Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH N.º: 91-3242 (1991)).

Como se usa en el presente documento, el término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo que se deriva de una única copia o clon que incluye, por ejemplo, cualquier clon eucariota, procariota, o de fago y no al procedimiento por el que se produce. Los Mabs de la presente invención preferentemente existen en una población homogénea o sustancialmente homogénea. Los Mabs completos contienen 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. Los anticuerpos monoclonales, o los fragmentos de unión a antígenos de los mismos, de la presente invención se pueden producir, por ejemplo, por tecnologías recombinantes, tecnologías de presentación en fagos, tecnologías sintéticas, por ejemplo, injertando CDR, o por combinaciones de dichas tecnologías, o por otras tecnologías conocidas en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "fragmentos de unión a antígeno" de Mabs incluye, por ejemplo, fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')₂ y fragmentos Fv de cadena simple.

El término "anticuerpo", o versiones gramaticales del mismo, a menos que se indique de otro modo, se refiere a Mabs, fragmentos de unión a antígeno de los mismos, así como combinaciones de los mismos, incluyendo, por ejemplo, las combinaciones de Fab y las combinaciones de Mabs y Fab. Anticuerpos adicionales que presentan propiedades funcionales similares como los anticuerpos de acuerdo con la presente invención se pueden generar por procedimientos convencionales. Por ejemplo, los ratones se pueden inmunizar con, por ejemplo, células que expresan FPN1, con FPN1 o con fragmentos de la misma, los anticuerpos resultantes se pueden recuperar y purificar y la determinación de si poseen propiedades de unión, farmacocinéticas y funcionales similares o iguales a los anticuerpos divulgados en el presente documento se puede evaluar por los procedimientos divulgados en los Ejemplos 3-14 en el presente documento a continuación. Los fragmentos de unión a antígeno también se pueden preparar por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Los procedimientos para producir y purificar anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno se conocen también en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "se une específicamente" se refiere a la capacidad de un anticuerpo de la presente invención para unir a un polipéptido o péptido especificado, preferentemente, ferroportina 1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1, o en un fragmento de péptido especificado de la misma, con una K_D de menos de aproximadamente 1000 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 10 nM, de menos de aproximadamente 1 nM, de menos de aproximadamente 100 pM, o menos de aproximadamente 10 pM, como se determina por ensayos de ELISA de afinidad o por ensayos de SPR como se describen en el presente documento, por ejemplo, o por ensayos similares conocidos en la técnica. Adicionalmente, o de forma alternativa, la expresión "se une específicamente" en referencia a un anticuerpo de la presente invención indica que la capacidad del anticuerpo que se une a o detecta ferroportina 1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1, o un fragmento peptídico de la misma, es al menos aproximadamente 5 veces mayor, al menos aproximadamente 10 veces mayor, al menos aproximadamente 20 veces mayor, al menos aproximadamente 50 veces mayor, al menos aproximadamente 100 veces mayor, al menos aproximadamente 200 veces mayor, al menos aproximadamente 500 veces mayor, o al menos aproximadamente 1000 veces mayor que su capacidad para unirse a o detectar otro polipéptido (por ejemplo, heparina) u, opcionalmente, otro fragmento peptídico especificado de ferroportina 1 humana.

La presente invención también proporciona un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un Mab, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En modos de realización particulares, la presente invención también proporciona un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica i) un polipéptido de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.ºs: 152 y 156, y/o ii) un polipéptido de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las SEC ID N.ºs: 154 y 158.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona un vector de expresión recombinante que comprende un polinucleótido que codifica un Mab, o fragmento de unión a antígeno del mismo. En modos de realización particulares, la presente invención también proporciona un vector de expresión recombinante que comprende un polinucleótido que codifica (i) un polipéptido de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.ºs: 152 y 156, y/o ii) un polipéptido de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en las SEC ID N.ºs: 154 y 158.

Cuando se usa en el presente documento, el término "hepcidina" se refiere a cualquier forma de la proteína hepcidina conocida por estar presente en mamíferos. Cuando se usa en el presente documento, el término "hepcidina madura" se refiere a cualquier forma madura, bioactiva de la proteína hepcidina expresada en mamíferos. Cuando se usa en el presente documento, la expresión "hepcidina humana" se refiere a cualquier forma de la proteína hepcidina presente en seres humanos. Cuando se usa en el presente documento, la expresión "hepcidina humana madura" se refiere a cualquier forma bioactiva, madura de la proteína hepcidina conocida por estar presente en seres humanos. Preferentemente, "hepcidina humana madura" se refiere a "hepcidina-25 humana», una forma madura de hepcidina humana que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 91.

El término "bioactividad" en referencia a polipéptidos de hepcidina madura tales como hepcidina-25 incluye, pero no se limita a, unión específica de hepcidina madura a su receptor FPN1, una o más funciones mediadas por FPN1 de hepcidina madura, tal(es) como a) internalización y/o degradación de FPN1 inducida por hepcidina madura (véase, por ejemplo, Nemet, E., et al., *Science*, 306:2090-2093, (2004)), b) regulación por hepcidina madura de i) efluencia de hierro mediada por FPN1, ii) niveles de hierro sérico mediados por FPN1, iii) recuento de reticulocitos mediado por FPN1, iv) recuento de células rojas de la sangre mediado por FPN1, v) niveles de hemoglobina mediados por FPN1, vi) hematocrito mediado por FPN1, vii) niveles de expresión de polipéptidos de hepcidina mediados por FPN1, y/o viii) distribución tisular de polipéptidos de hepcidina mediada por FPN1.

La expresión "anticuerpos humanos manipulados por ingeniería genética" se refiere a determinados anticuerpos divulgados en el presente documento así como a anticuerpos que tienen la unión y las propiedades funcionales de acuerdo con la invención similares a los anticuerpos divulgados en el presente documento y que tienen regiones estructurales que son sustancialmente humanas o completamente rodeando CDR derivadas de un anticuerpo no humano, o fragmento de unión a antígenos de las mismas, divulgados en el presente documento. "Región estructural" o "secuencias estructurales" se refieren a una cualquiera de las regiones estructurales 1 a 4. Anticuerpos manipulados por ingeniería genética humanos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos abarcados por la presente invención incluyen moléculas en las que una cualquiera o más de las regiones estructurales 1 a 4 son sustancialmente o completamente humanas, es decir, en las que cualquiera de las combinaciones posibles de regiones estructurales sustancialmente o completamente humanas individuales 1 a 4 están presentes. Por ejemplo, esto incluye moléculas en las que la región estructural 1 y la región estructural 2, la región estructural 1 y la región estructural 3, las regiones estructurales 1, 2 y 3, etc., son sustancialmente o completamente humanas. Estructuras sustancialmente humanas son aquellas que tienen al menos aproximadamente el 80 % de identidad de secuencia con una secuencia estructural de línea germinal humana conocida. Preferentemente, las estructuras sustancialmente humanas tienen al menos aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % de identidad de secuencia con una secuencia estructural de línea germinal humana conocida.

Estructuras totalmente humanas son aquellas que son idénticas a una secuencia estructural de línea germinal humana conocida. Se pueden obtener secuencias de línea germinal de la región estructural humana a partir de ImMunoGeneTics (IMGT) por medio de su sitio web <http://imgt.cines.fr>, o a partir de *The Inmunoglobulina Facts Book* por Marie-Paule Lefranc y Gerard Lefranc, Academic Press, 2001, ISBN 012441351. Por ejemplo, estructuras de cadena ligera de línea germinal se puede seleccionar del grupo que consiste en: A11, A17, A18, A19, A20, A27, A30, L1, L11, L12, L2, L5, L15, L6, L8, 012, 02 y 08 y las regiones estructurales de cadena pesada se puede seleccionar del grupo que consiste en: VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VH1-46, VH3-9, VH3-66, VH3-74, VH4-31, VH1-18, VH1-69, VI-13-7, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59 y VH5-51. Preferentemente, regiones estructurales de cadena ligera de línea germinal se seleccionan del grupo que consiste en 02, 018 y L12, L1 y Las regiones estructurales de cadena pesada se seleccionan del grupo que consiste en VH1-69, VH1-18, o VH1-46. Más preferentemente, las estructuras de cadena ligera de línea germinal se seleccionan del grupo que consiste en 02 y L1 y las estructuras de cadena pesada de línea germinal se seleccionan del grupo que consiste en VH1-69 y VH1-18. Lo más preferentemente, la estructura de cadena ligera de línea germinal es 02 y la región estructural de cadena pesada germinal es VH1-69.

Además de los anticuerpos manipulados por ingeniería genética humanos divulgados en el presente documento, los anticuerpos manipulados por ingeniería genética humanos presentan propiedades funcionales similares ya que los anticuerpos de acuerdo con la presente invención se pueden generar usando varios procedimientos diferentes. Los anticuerpos específicamente divulgados en el presente documento se pueden usar como plantillas o como anticuerpos parentales para preparar anticuerpos adicionales. En un enfoque, las CDR de un anticuerpo parental se injertan en una estructura humana que tiene una identidad de secuencia alta con la estructura de anticuerpo parental. La identidad de secuencia de la nueva estructura será generalmente al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, o al menos aproximadamente el 99 % idéntica a la secuencia de la estructura correspondiente en el anticuerpo parental. Esta realización de injertos puede dar como resultado una reducción en la afinidad de unión en comparación con la del anticuerpo parental. Si este es el caso, la estructura puede experimentar mutación restauradora a la estructura parental en ciertas posiciones basadas en criterios específicos divulgados por Queen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 88:2869 (1991). Otras referencias que describen procedimientos útiles humanización de los anticuerpos de ratón incluyen las patentes de los EE.UU. N.ºs: 4.816.397; 5.225.539 y 5.693.761; los programas informáticos ABMOD y ENCAD como se describen en Levitt, J., *Mol. Biol.* 168:595-620 (1983); y el procedimiento de Winter y colaboradores (Jones, et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann, et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); y Verhoeyen, et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988).

La identificación de residuos a tener en cuenta para mutación restauradora se puede llevar a cabo como sigue:

Cuando un aminoácido entra en la siguiente categoría, el aminoácido estructural de la secuencia de la línea germinal humana que se está usando (la "estructura aceptora") se reemplaza por un aminoácido estructural de una estructura del anticuerpo parental (la "estructura donante"):

(a) el aminoácido en la región estructural humana de la estructura aceptora es inusual para regiones estructurales humanas en esa posición, mientras que el correspondiente aminoácido en la inmunoglobulina donante

es típico para estructuras humanas en esa posición:

(b) la posición del aminoácido está inmediatamente adyacente a una de las CDR; o

(c) cualquier átomo de cadena lateral de un aminoácido estructural está dentro de aproximadamente 5-6 angstroms (de centro-a-centro) de cualquier átomo de un aminoácido de CDR en un modelo de inmunoglobulina tridimensional.

Cuando cada uno de los aminoácidos en la región estructural humana de la estructura aceptora y un aminoácido correspondiente en la estructura donante es generalmente inusual para estructuras humanas en esa posición, tal aminoácido puede reemplazarse por un aminoácido típico para estructuras humanas en esa posición. Este criterio de mutación restauradora permite a alguien recuperar la actividad del anticuerpo parental.

Otro enfoque para generar anticuerpos manipulados por ingeniería genética humanos que presenten propiedades funcionales similares a los anticuerpos divulgados en el presente documento implica mutar al azar aminoácidos dentro de las CDR injertadas sin cambiar la estructura y rastrear las moléculas resultantes en busca de afinidad de unión y de otras propiedades funcionales que sean tan buenas como o mejores que aquellas de los anticuerpos parentales. También pueden introducirse mutaciones individuales en cada posición aminoacídica dentro de cada CDR, seguidas por evaluación de los efectos de tales mutaciones en la afinidad de unión y en otras propiedades funcionales. Mutaciones individuales que producen propiedades mejoradas se pueden combinar para evaluar sus efectos en combinación entre sí.

Además, una combinación de ambos de los enfoques anteriores es posible. Después de injertar CDR, alguien puede provocar mutaciones restauradoras en regiones estructurales específicas además de introducir cambios aminoacídicos en las CDR. Esta metodología se describe en Wu, et al., J. Mol. Biol. 294:151-162 (1999). Preferentemente, la sustitución aminoacídica dentro de las estructuras está restringida a una dos o tres posiciones dentro de una o más de las regiones estructurales de la cadena ligera y/o de la cadena pesada divulgadas en el presente documento (es decir, regiones estructurales mostradas en las figuras 2-5). Preferentemente, la sustitución aminoacídica dentro de las CDR está restringida a una dos o tres posiciones dentro de una cualquiera o más de las tres CDR de la cadena ligera y/o de la cadena pesada. Combinaciones de los diversos cambios descritos dentro de las regiones estructurales y las CDR se contemplan también en el presente documento. En modos de realización particulares de este aspecto de la invención, todas las regiones estructurales de regiones variables de cadenas ligeras y de cadenas pesadas de tales Mabs manipulados por ingeniería genética humanos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, son completamente humanos.

Las tablas 1A y 1B siguientes representan las secuencias de aminoácidos de CDR y las secuencias de aminoácidos consenso de anticuerpos anti-ferroportina, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. Las tablas 2A y 2B siguientes representan las secuencias de aminoácidos y las secuencias de aminoácidos consenso de más anticuerpos anti-ferroportina, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Tabla 1A

| Fab | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 |
|-------------|------------------------------------|---|-------------------------------|
| 34A9 | GYAFTNFLIE (SEC ID N.º: 17) | TNPETGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 18) | EFFDY (SEC ID N.º: 18) |
| 1B1 | GYAFTSFLIE (SEC ID N.º: 28) | (SEC ID N.º: 18) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1D2 | (SEC ID N.º: 17) | TINPRTGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1E3 | (SEC ID N.º: 17) | TINPKTGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 25) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2A6 | (SEC ID N.º: 17) | TINPETGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 26) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2H10 | (SEC ID N.º: 17) | (SEC ID N.º: 18) | (SEC ID N.º: 19) |
| 3A8 | (SEC ID N.º: 17) | (SEC ID N.º: 18) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2G9 | (SEC ID N.º: 17) | (SEC ID N.º: 18) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1A3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 25) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2E2 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |

ES 2 566 343 T3

| Fab | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 |
|------|---|--|------------------|
| 2A6 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 25) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2B2 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 25) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1D1 | (SEC ID N.º: 23) | TINPKTGGTKYNAKFRG (SEC ID N.º: 34) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1E2 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| Hu-1 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1G9 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| huG1 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 35) | (SEC ID N.º: 19) |
| huA2 | (SEC ID N.º: 23) | TINPRTGGTKYNEKFRG (SEC ID N.º: 36) | (SEC ID N.º: 19) |
| huA3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| huB3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| huD3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| huH5 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| huH6 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1D5 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKEKFRG (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2G5 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 3D8 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| *C1 | GTAFX₁FLIE (SEC ID N.º: 30) | TINPX₂TGGTKYNX₃KFRG (SEC ID N.º: 31) | (SEC ID N.º: 19) |
| *C2 | (SEC ID N.º: 30) | TX₆NPX₂TGGTKYX₇X₃KFRG (SEC ID N.º: 43) | (SEC ID N.º: 19) |
| *C3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| *C4 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| *C5 | (SEC ID N.º: 30) | (SEC ID N.º: 43) | (SEC ID N.º: 19) |

Tabla 1B

| Fab | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| 34A9 | RASKSISKYLA (SEC ID N.º: 20) | AGSTLHS (SEC ID N.º: 21) | QQHNEYPYT (SEC ID N.º: 22) |
| 1B1 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1D2 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1E3 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2A6 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2H10 | (SEC ID N.º: 20) | AGSKLHS (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |

ES 2 566 343 T3

| Fab | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|------|---|----------------------------------|---|
| 3A8 | (SEC ID N.º: 20) | AGSRLHS (SEC ID N.º: 28) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2G9 | (SEC ID N.º: 20) | AGSTLHS (SEC ID N.º: 21) | FQHNEYPYT (SEC ID N.º: 29) |
| 1A3 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2E2 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2A6 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2B2 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| 1D1 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 29) |
| 1E2 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 21) | (SEC ID N.º: 29) |
| 1G9 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| hu-1 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huG1 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huA2 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huA3 | RASKSISKYTA (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huB3 | RASKSISKYSA (SEC ID N.º: 38) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huD3 | RASKSISKYAA (SEC ID N.º: 39) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| huH5 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| huH6 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | HQHNEYPYT (SEC ID N.º: 40) |
| 1D5 | (SEC ID N.º: 39) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2G5 | (SEC ID N.º: 38) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 3D8 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| *C1 | (SEC ID N.º: 20) | AGSX4LHS (SEC ID N.º: 32) | X₉QHNEYPYT (SEC ID N.º: 33) |
| *C2 | RASKSISKYX₈A (SEC ID N.º: 42) | (SEC ID N.º: 32) | (SEC ID N.º: 33) |
| *C3 | (SEC ID N.º: 42) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| *C4 | (SEC ID N.º: 42) | (SEC ID N.º: 32) | (SEC ID N.º: 33) |
| *C5 | (SEC ID N.º: 42) | (SEC ID N.º: 32) | (SEC ID N.º: 33) |

*Tablas 1A y 1B, secuencias consenso 1-5 (C1-C5), en las que X₁ es N o S; X₂ es E, K, o R; X₃ es E o A; X₆ es S o I; X₇ es N o K, X₄ es T, K, o R; X₅ es F, H, Q; X₈ es L, T, S, o A.

Tabla 2A

| Fab | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 |
|-----|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| 3D8 | GYAFTSFLIE (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTK4YKEKFRG (SEC ID N.º: 41) | EFFDY (SEC ID N.º: 19) |

ES 2 566 343 T3

| Fab | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 |
|----------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1G9 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 24) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2G2 | GRAFTSFLIE (SEC ID N.º: 103) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 2A1 | GKAFTSFLIE (SEC ID N.º: 104) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4H2 | GYFRSFLIE (SEC ID N.º: 105) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4C2 | GYAFRSFLIE (SEC ID N.º: 106) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4A11 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTRGTKYKEKFRG (SEC ID N.º: 108) | (SEC ID N.º: 19) |
| 5A2 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGRTKYKEKFRG (SEC ID N.º: 109) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4A10 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKEKFRG (SEC ID N.º: 110) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1E3 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKTKFRG (SEC ID N.º: 111) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1F10 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKSKFRG (SEC ID N.º: 112) | (SEC ID N.º: 19) |
| 3D1 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKWKFRG (SEC ID N.º: 113) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1E4 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKEVFRG (SEC ID N.º: 114) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4H6 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGGTKYKEKFRG (SEC ID N.º: 115) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1G3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | EFFVY (SEC ID N.º: 119) |
| 1B5 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| L2.2 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| L2.6 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 7C8 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 6H4 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| 7E4 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| Combi-1 | (SEC ID N.º: 23) | TSNPRTGRTKYKSKFRG (SEC ID N.º: 116) | (SEC ID N.º: 19) |
| 4A10-3 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 110) | (SEC ID N.º: 19) |
| L2.2-4 | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 110) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1F8 | GYFRSFLIE (SEC ID N.º: 105) | TSNPRTGRTKYKTKFRG (SEC ID N.º: 116) | (SEC ID N.º: 19) |
| 1B7 | GYFRSFLIE (SEC ID N.º: 105) | (SEC ID N.º: 41) | (SEC ID N.º: 19) |
| Con11Gy | (SEC ID N.º: 23) | (SEC ID N.º: 112) | (SEC ID N.º: 19) |

ES 2 566 343 T3

| Fab | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 |
|--------------------|--|---|--|
| Consenso 6* | GX ₁ X ₂ FX ₃ SFLIE (SEC ID N.º: 105) | TSNPRTX ₄ X ₅ X ₆ KYKX ₇ X ₈ FRX ₉ (SEC ID N.º: 118) | EFFX ₁₀ Y (SEC ID N.º: 120) |

Tabla 2B

| Fab | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|----------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 3D8 | RASKSISKYTA (SEC ID N.º: 37) | AGSKLHS (SEC ID N.º: 27) | QQHNEYPYT (SEC ID N.º: 22) |
| 1G9 | (SEC ID N.º: 20) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 29) |
| 2G2 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 2A1 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4H2 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4C2 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4A11 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 5A2 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4A10 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1E3 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1F10 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 3D1 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1E4 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4H6 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1G3 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 27) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1B5 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKRHS (SEC ID N.º: 121) | (SEC ID N.º: 22) |
| L2.2 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKLHS (SEC ID N.º: 122) | (SEC ID N.º: 22) |
| L2.6 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKLVS (SEC ID N.º: 123) | (SEC ID N.º: 22) |
| 7C8 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKLYS (SEC ID N.º: 124) | (SEC ID N.º: 22) |
| 6H4 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKLHW (SEC ID N.º: 125) | (SEC ID N.º: 22) |
| 7E4 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKLHY (SEC ID N.º: 126) | (SEC ID N.º: 22) |
| Combi-1 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKRHXW (SEC ID N.º: 127) | (SEC ID N.º: 22) |
| 4A10-3 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 125) | (SEC ID N.º: 22) |
| L2.2-4 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 122) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1F8 | (SEC ID N.º: 37) | AGSKRYY (SEC ID N.º: 128) | (SEC ID N.º: 22) |
| 1B7 | (SEC ID N.º: 37) | (SEC ID N.º: 128) | (SEC ID N.º: 22) |

| Fab | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
|--------------------|------------------------------|---|----------------------------|
| CON11Gy | (SEC ID N.º: 37) | AGSKRHY (SEC ID N.º: 177) | (SEC ID N.º: 22) |
| Consenso 6* | RASKSISKYTA (SEC ID N.º: 37) | AGSKX ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ (SEC ID N.º: 129) | QQHNEYPYT (SEC ID N.º: 22) |

*Tablas 2A y 2B, secuencia consenso 6, en la que X₁ es Y, R, o K; X₂ es A, o R; X₃ es T o R; X₄ es G o R; X₅ es G o R; X₆ es T, o R; X₇ es E, T, S, o W; X₈ es K o V; X₉ es G o R; X₁₀ es D o V; X₁₁ es L o R; X₁₂ es H, R, V, o Y; X₁₃ es S, W, o Y.

Anticuerpos anti-ferroportina adicionales, o fragmentos de unión a antígeno adicionales, comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N.ºs: 170, 171, 172, 23, 173 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.ºs: 170, 171, 172, 182, 173 y 19, respectivamente. Anticuerpos anti-ferroportina adicionales, o fragmentos de unión a antígeno adicionales, comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEC ID N.ºs: 37, 174, 22, 175, 176 y 120, respectivamente. En base a características farmacocinéticas (por ejemplo, véase, ejemplo 11) y farmacodinámicas (por ejemplo, véanse los ejemplos 10 y 12) así como a las propiedades funcionales de Mabs anti-FPN1 ejemplares, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, (por ejemplo, véanse, los ejemplos 3 (mapeado de epítomos), 4 (afinidad), 5 (efecto sobre concentración de ferritina en las células *in vitro*), 6 (efecto sobre la unión de hepcidina madura por células manipuladas por ingeniería genética para expresar una fusión FPN1-GFP *in vitro*), 7 y 9 (efecto sobre la internalización y la degradación de FPN1 inducidas por hepcidina *in vitro*) y 8 (efecto sobre los niveles de hierro sérico *in vivo*)), los Mabs más preferidos, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, de la presente invención son los Mabs 4A10-3 y L2.2-4, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos. Las secuencias aminoacídicas que codifican las cadenas pesadas, las cadenas ligeras, las regiones variables de cadenas pesadas y cadenas ligeras y las CDR para Mabs 34A9, 1G9, 3D8, Combi11, 4A10-3, L2.2-4, 1B7, 1F8 y Com11GY se indican a continuación en la tabla 3(a) y en la tabla 3(b) por referencia a las SEC ID N.ºs.

Tabla 3(a)

| Mab | Cadena pesada | HCVR | HC CDR1 | HC CDR2 | HC CDR2 |
|-----------------|---------------|------|---------|---------|---------|
| 34A9 | 50 | 44 | 17 | 18 | 19 |
| 1G9 | 51 | 45 | 23 | 24 | 19 |
| 3D8 | 52 | 46 | 23 | 41 | 19 |
| Combi-11 | 150 | 130 | 23 | 116 | 19 |
| 4A10-3 | 152 | 134 | 23 | 110 | 19 |
| L2.2-4 | 156 | 138 | 23 | 110 | 19 |
| 1B7 | 160 | 145 | 105 | 41 | 19 |
| 1F8 | 164 | 142 | 105 | 117 | 19 |
| Com11GY | 179 | 179 | 23 | 112 | 19 |

Tabla 3(b)

| Mab | Cadena ligera | LCVR | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR2 |
|-----------------|---------------|------|---------|---------|---------|
| 34A9 | 53 | 47 | 20 | 21 | 22 |
| 1G9 | 54 | 48 | 20 | 27 | 29 |
| 3D8 | 55 | 49 | 37 | 27 | 22 |
| Combi-11 | 151 | 132 | 37 | 127 | 22 |
| 4A10-3 | 154 | 136 | 37 | 125 | 22 |
| L2.2-4 | 158 | 140 | 37 | 122 | 22 |

| Mab | Cadena ligera | LCVR | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR2 |
|---------|---------------|------|---------|---------|---------|
| 1B7 | 162 | 148 | 37 | 128 | 22 |
| 1F8 | 166 | 144 | 37 | 126 | 22 |
| Com11GY | 161 | 180 | 37 | 127 | 22 |

En algunos modos de realización, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, divulgados en el presente documento se pueden usar en combinación con uno o más ESA con el fin de proporcionar beneficios adicionales con respecto a niveles de hierro sérico crecientes, hematocritos crecientes, niveles de hemoglobina crecientes, que reducen la necesidad de transfusión, y/o que mejoran el estado funcional, la productividad y la calidad de vida de pacientes anémicos en comparación con la administración de la terapia de ESA sola. Por el término "tratamiento de combinación" o "en combinación con" se quiere decir que un Mab anti-FPN1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención se administra por separado, de forma simultánea, o de forma secuencial con otro agente destinado a incrementar los niveles de hierro sérico, incrementar hematocritos, incrementar niveles de hemoglobina, reducir la necesidad de transfusiones, y/o mejorar el estado funcional, la productividad y la calidad de vida de pacientes anémicos en comparación con la administración del Mab anti-FPN1, o del fragmento de unión a antígeno del mismo, solo.

En algunos modos de realización, un Mab anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, divulgado en el presente documento se puede administrar en lugar de terapia de ESA en pacientes intolerantes a terapia de ESA o que no responden a terapia de ESA.

La expresión "agente estimulador de la eritropoyesis" o "estimulador de la eritropoyesis" quiere decir un compuesto que directa o indirectamente provoca la activación del receptor de eritropoyetina, por ejemplo, uniendo y provocando dimerización del receptor o estimulando expresión de eritropoyetina endógena. ESA incluyen eritropoyetina y variantes, análogos, o derivados de la misma que se unen a y activan receptor de eritropoyetina; anticuerpos que se unen al receptor de eritropoyetina y activan el receptor; o péptidos que se unen a y activan el receptor de eritropoyetina; o compuestos químicos orgánicos pequeños, opcionalmente menos de aproximadamente 1000 Daltons en peso molecular, que se unen a y activan receptor de eritropoyetina. ESA incluyen, pero no se limitan a, la epoetina alfa, la epoetina beta, la epoetina delta, la epoetina omega, la epoetina iota, la epoetina zeta y análogos de las mismas, la eritropoyetina pegilada, a eritropoyetina carbamilada, péptidos miméticos (incluyendo EMP1/hematide), anticuerpos miméticos e inhibidores de HIF (véase la patente de los EE.UU. N.º: 2005/0020487). ESA ejemplares incluyen eritropoyetina, darbepoetina, variantes agonistas de eritropoyetina y péptidos o anticuerpos que se unen y activan receptor de eritropoyetina incluyendo compuestos recogidos en las patentes de los EE.UU. N.ºs: 2003/0215444 y 2006/0040858 así como moléculas de eritropoyetina o variantes o análogos de las mismas también conocidos en la técnica. La eritropoyetina incluye, pero no se limita a, un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEC ID N.º: 88. El término "epoetina", incluye, pero no está limitado a, la epoetina alfa, la epoetina beta, la epoetina delta, la epoetina omega, la epoetina gamma, la epoetina zeta y similares. Adicionalmente, una epoetina también incluye cualquiera de las epoetinas mencionadas anteriormente que están químicamente modificadas, por ejemplo, con uno o más polímeros soluble en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicol (incluyendo PEG-EPO-beta). Las secuencias ejemplares, la elaboración, la purificación y el uso de eritropoyetina humana recombinante se describen en varias publicaciones de patentes, incluyendo, pero sin limitarse a, las patentes de los EE.UU. N.ºs: 4.703.008 y 4.667.016. Las secuencias ejemplares, la elaboración, la purificación y el uso de darbepoetina y otros análogos de eritropoyetina se describen en varias publicaciones de patentes, incluyendo Strickland et al., 91/05867 y las publicaciones de solicitudes de patente internacional PCT N.ºs: WO 95/05465, WO 00/24893 y WO 01/81405. Los derivados de polipéptidos que se dan en la naturaleza o análogos incluyen aquellos que se han modificado químicamente, por ejemplo, para unir polímeros solubles en agua (por ejemplo, pegilados), radionúclidos, u otros restos diagnósticos o que señalan como objetivo o restos terapéuticos.

El término "actividad eritropoyética" quiere decir actividad para estimular la eritropoyesis como se demuestra en un ensayo *in vivo*, por ejemplo, el ensayo de ratón poliquímico, exhipóxico (véase, por ejemplo, Cotes y Bangham, Nature, 191:1065 (1961)).

El término "epítipo" se refiere a esa porción de cualquier molécula que se puede reconocer por y unirse por un anticuerpo a una o más de las regiones de unión a antígeno del anticuerpo. Los epítipos consisten a menudo en un agrupamiento de superficie activo químicamente de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares y tienen características estructurales tridimensionales específicas así como características de carga específicas. Los epítipos de FPN1 humana divulgados en el presente documento se presentan en el contexto de la estructura aminocídica primaria de FPN1 (SEC ID N.º: 1). Sin embargo, algunos de los epítipos pueden ser más discontinuos que continuos ya que los residuos aminoacídicos, en lugar de que estén en enlace peptídico continuo, pueden estar en proximidad espacial entre sí como consecuencia de la estructura terciaria o cuaternaria de FPN1 y su presentación resultante sobre la superficie de esta molécula. Preferentemente, un Mab anti-FPN, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención une FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 a un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 9. Más

- preferentemente, un Mab anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención se une a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95. Incluso más preferentemente, un Mab anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención se une a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 a un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 pero no se une a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.º: 98, 183-214.
- Los anticuerpos de la presente invención también se unen a FPN1 de macaco de Java (SEC ID N.º: 3), facilitando estudios de desarrollo de fármacos terapéuticos de seguridad y eficacia preclínicos obligatorios en uno o más modelos de primates.
- La expresión "ferroportina humana 1" o, de forma alternativa, "FPN1 humana" se refiere a una proteína que transporta hierro expresada en seres humanos que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 1, así como a variantes que retienen la capacidad para exportar hierro celular en respuesta a la interacción con hepcidina humana madura.
- Preferentemente, un Mab anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención comprende:
- 1) una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.º: 136 y en la SEC ID N.º: 134, respectivamente;
 - 2) una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.º: 140 y en la SEC ID N.º: 138, respectivamente. Incluso más preferentemente, un Mab anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención comprende:
 - 1) una cadena ligera y una cadena pesada como se muestra en la SEC ID N.º: 154 y en la SEC ID N.º: 152, respectivamente;
 - 2) una cadena ligera y una cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.º: 158 y en la SEC ID N.º: 156, respectivamente. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende:
 - 1) dos polipéptidos de cadena ligera y dos polipéptidos de cadena pesada y en los que cada uno de los polipéptidos de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 154 y cada uno de los polipéptidos de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 152;
 - 2) dos polipéptidos de cadena ligera y dos polipéptidos de cadena pesada y en los que cada uno de los polipéptidos de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 158 y cada uno de los polipéptidos de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 156. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno de la invención se une a ferroportina 1 humana con una K_D de menos de aproximadamente 10 nM como se determina por resonancia de plasmón superficial a 25 °C. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende un Fab, en el que el Fab se une a ferroportina 1 humana con una K_D de menos de aproximadamente 100 nM como se determina por resonancia de plasmón superficial a 37 °C. Incluso más preferentemente, el Fab tiene una velocidad de disociación (k_{disoc}) entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ según se determina por SPR a 37 °C para ferroportina 1 humana. Incluso más preferentemente, el Fab se une a ferroportina 1 humana con una K_D de entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM. Incluso más preferentemente, el Fab se une a ferroportina 1 humana con una K_D de entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 5 nM. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o el fragmento de unión a antígeno tiene una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 10 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Incluso más preferentemente, la bioactividad de hepcidina-25 es internalización y/o degradación de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, el anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo tiene una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Incluso más preferentemente, el ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25 mide un decrecimiento inducido por IL-6 en niveles de hierro séricos en un primate. Lo más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no unen uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.
- En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 75 nM, menor de

aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 25 nM, o menor de aproximadamente 10 nM como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

5 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre
10 aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a
15 aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

20 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una velocidad de disociación (K_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no unen uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 75 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 25 nM, o menor de aproximadamente 10 nM y una velocidad de disociación (K_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, de entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM y una velocidad de disociación (K_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la

- 5 secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y unen FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una k_D menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 75 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menor de aproximadamente 25 nM, o menor de aproximadamente 10 nM como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.
- 10 En algunos modos de realización, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una k_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM,
- 15 incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.
- 20 En otros modos de realización, la presente invención proporciona Mab, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente que se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.
- 30 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en SEC ID N.^o: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D menor de aproximadamente 100 nM, menor de aproximadamente 75 nM, menor de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, o menor de aproximadamente 10 nM y una velocidad de disociación (K_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.
- 40 En algunos modos de realización, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a
- 55
- 60

aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, de entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM y una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

El término "inhibir" significa la capacidad para antagonizar, prohibir, evitar, contener, ralentizar, desbaratar, eliminar, detener, reducir, o revertir los efectos biológicos de FPN1 y/o de la bioactividad de hepcidina madura incluyendo, pero sin limitarse a, una bioactividad de hepcidina madura humana según se mide en el presente documento en los ejemplos 5-11, 13, o 14, por ejemplo.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o los fragmentos de unión a antígenos de los mismos, de la presente invención se caracterizan porque tienen una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo de bioactividad de hepcidina-25 *in vivo*. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico.

Adicionalmente, o de forma alternativa, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención se caracterizan por tener una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, de entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 75 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, o menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina- 25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmento de unión a antígeno, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º:1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o

aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, tienen una velocidad de disociación (k_{desac}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 75 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 25 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

En algunos modos de realización, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y una velocidad de disociación (k_{desac}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina 25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

En algunos modos de realización de la presente invención, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 75 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 25 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y tiene una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente de entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de hepcidina-25 de bioactividad y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, de la presente invención, se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y tiene una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente, entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente, entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25 y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En algunos modos de realización, la presente invención proporciona Mabs, o fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que se caracterizan por unir FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 y 1) una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, 2) una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente de entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo de bioactividad *in vivo* de hepcidina-25, 3) una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25 y 4) una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina humana 1 entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de

hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

5 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se caracterizan por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25.

10 Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6-en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^o: 98, 183-214.

15 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se caracterizan por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25 y una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, aún más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

25 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 75 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, o menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

30 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.^o: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.^{os}: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, aún más preferentemente, de entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.^{os}: 98, 183-214.

60 En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la

presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, tienen una velocidad de disociación (k_{desac}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina 25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 75 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 25 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y una velocidad de disociación (K_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En algunos modos de realización de la presente invención, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y unen FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D de menos de aproximadamente 75 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 25 nM, o de menos de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y tiene una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente de entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de hepcidina-25 de bioactividad y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la

presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 con una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab y tiene una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente, entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente, entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25 y se caracterizan además por tener una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en las SEC ID N.ºs: 37, 122, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 y 1) una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, 2) una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente de entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo de bioactividad *in vivo* de hepcidina-25, 3) una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25 y 4) una velocidad de disociación ($k_{disoc.}$) para ferroportina humana 1 entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.ºs: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en SEC ID N.ºs: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 a un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 y se caracterizan porque tienen 1) una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre

aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, 2) una Cl_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente de entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo de bioactividad *in vivo* de hepcidina-25, 3) una Cl_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25 y 4) una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina humana 1 entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.º: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en SEC ID N.ºs: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 a un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 y se caracterizan por tener 1) una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y 37 °C para Fab, 2) una Cl_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25, 3) una Cl_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un ensayo *in vitro* de bioactividad de hepcidina-25 y 4) una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1. Incluso más preferentemente, los Mabs anti-FPN1, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, no se unen a uno o más péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEC ID N.º: 98, 183-214.

En modos de realización particulares, los Mabs anti-FPN 1 Mabs, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención comprenden:

- a. una cadena ligera y una cadena pesada como se muestra en la SEC ID N.º: 154 y en la SEC ID N.º: 152, respectivamente;
- b. una cadena ligera y una cadena pesada como se muestra en la SEC ID N.º: 158 y en la SEC ID N.º: 156, respectivamente,

y se unen a FPN1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 1 en un epítipo que comprende o que consiste esencialmente en o que consiste en un aminoácido o aminoácidos localizados en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEC ID N.ºs: 12, 13, 14, 15, 16 y 95 y se caracterizan por tener 1) una K_D entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,5 nM, preferentemente, entre aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 75 nM a aproximadamente 5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 15 nM a aproximadamente 10 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a aproximadamente 0,5 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 5 nM a

aproximadamente 0,7 nM, incluso más preferentemente, entre aproximadamente 3 nM a aproximadamente 0,7 nM, o lo más preferentemente, desde aproximadamente 3 nM a aproximadamente 1 nM, según se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab, 2) una CI_{50} entre aproximadamente 250 nM y aproximadamente 25 nM, preferentemente entre 100 nM y aproximadamente 25 nM, o más preferentemente entre 50 nM y aproximadamente 25 nM en un ensayo *in vivo* de bioactividad de hepcidina-25, 3) una CI_{50} entre aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, preferentemente, entre aproximadamente 75 nM y aproximadamente 1 nM, más preferentemente, entre aproximadamente 50 nM y aproximadamente 1 nM, incluso más preferentemente, de entre aproximadamente 25 nM y aproximadamente 1 nM en un *in vitro* ensayo de bioactividad de hepcidina-25 y 4) una velocidad de disociación (k_{disoc}) para ferroportina 1 humana entre aproximadamente $7,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, preferentemente entre aproximadamente $2,5 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, más preferentemente entre aproximadamente $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ e incluso más preferentemente entre aproximadamente $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ y aproximadamente $1 \times 10^{-4} s^{-1}$, como se determina por SPR, preferentemente, a 25 °C para Mabs y a 37 °C para Fab. Preferentemente, el ensayo *in vivo* mide un decrecimiento inducido por IL-6 en los niveles de hierro sérico. Preferentemente, el ensayo *in vitro* de ensayo de bioactividad de hepcidina-25 mide internalización y/o degradación inducidas por hepcidina de ferroportina 1.

El término "tratando" (o "tratar" o "tratamiento") se refiere a ralentizar, interrumpir, detener, controlar, parar, reducir, o invertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, afección, o enfermedad, pero no necesariamente implica una eliminación total de todos los síntomas, afecciones, o trastornos relacionados con la enfermedad.

El término "evitando" (o "evitar" o "prevención") significa prohibir, restringir, o inhibir la incidencia o aparición de un síntoma, trastorno, afección, o enfermedad. Los episodios agudos y las afecciones crónicas se puede tratar y evitar. En un episodio agudo, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en la aparición de un síntoma, trastorno, afección, o enfermedad y se interrumpe cuando el episodio agudo acaba. Por el contrario, un síntoma crónico, un trastorno crónico, una afección crónica, o una enfermedad crónica se trata durante un período de tiempo más prolongado.

Un "trastorno" es cualquier afección que se beneficiaría de tratamiento de acuerdo con la presente invención. Los términos "trastorno", "afección" y "enfermedad" se usan de manera intercambiable en el presente documento e incluyen trastornos promovidos por hepcidina madura crónicos y agudos, incluyendo, pero no limitados a, anemia incluyendo, pero no limitada a, anemia de enfermedad crónica.

El término "anemia de enfermedad crónica" se refiere a cualquier anemia que se desarrolla como resultado de, por ejemplo, infección, inflamación y trastornos neoplásicos. La anemia que se desarrolla a menudo se caracteriza por una vida de eritrocitos acortada y por secuestro de hierro en los macrófagos, lo que da como resultado una disminución en la cantidad de hierro disponible para hacer nuevos eritrocitos. Afecciones asociadas con anemia de enfermedad crónica incluyen, pero no se limitan a, endocarditis bacteriana crónica, osteomielitis, fiebre reumática, colitis ulcerosa y afecciones neoplásicas. Otras afecciones incluyen otras enfermedades y trastornos asociados con la infección, inflamación y neoplasmas, incluyendo, por ejemplo, infecciones inflamatorias (por ejemplo, abscesos pulmonares, tuberculosis), trastornos no infecciosos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, hepatitis, enfermedad intestinal inflamatoria) y diversos cánceres, tumores y neoplasias malignas (por ejemplo, carcinoma, sarcoma, linfoma). Anemia de enfermedad crónica está asociada con hipofefermia y secuestro de hierro celular reticuloendotelial.

Las citocinas inflamatorias son inductores potentes de expresión de hepcidina y el exceso de hepcidina puede desempeñar un papel clave en la patogénesis de anemia en estos pacientes (Weiss, et al., N. Engl. J. Med., 352:1011-1023 (2005); Pigeon et al., J. Biol. Chem. 276:7811-7819 (2001); Nicolas, et al., J. Clin. Invest. 110:1037-1044 (2002); Nemeth, et al., J. Clin. Invest. 113:1271-1276 (2004); Nemeth, et al., Blood, 101:2461-2463 (2003); Lee, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 102: 1906-1910 (2005)). Mediadores inflamatorios tales como IL-6 pueden regular expresión de hepcidina a través de STAT3 (Wrighting, et al., Blood, 108:3204-3209 (2006); Verga Falzacappa, et al., Blood, 109:353-358 (2007); Pietrangelo et al., Gastroenterology, 132:294-300 (2007)). Los datos presentados en el presente documento proporcionan evidencia *in vivo* de que Mabs anti-FPN1 de la presente invención incrementan los niveles de hierro sérico.

También se proporcionan por la presente invención procedimientos de tratamiento de anemia que comprenden la administración de Mabs anti-FPN1, o de fragmentos de unión a antígeno de los mismos, de la presente invención. En algunos modos de realización, el procedimiento de tratamiento de anemia comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un Mab de anti-FPN1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, a un sujeto en riesgo de o que presenta patologías como se describen en el presente documento, por ejemplo, trastornos de anemia, usando técnicas de administración estándar.

La expresión "cantidad eficaz" según se usa en el presente documento se refiere a una cantidad necesaria (a dosificaciones y durante periodos de tiempo y para los medios de administración) para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad eficaz del anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, edad, género y peso del individuo y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, se compensa con los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Una cantidad eficaz es al menos la cantidad mínima, pero menos de una cantidad tóxica, de un agente activo que es necesaria para impartir un beneficio terapéutico a un sujeto. Dicho de otra forma, una cantidad eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de la invención es una cantidad que, en mamíferos, preferentemente seres humanos, (i) incrementa los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito, o (ii) trata un trastorno en el que la presencia de hepcidina madura provoca o contribuye a un efecto patológico no deseado, o (iii) disminuye bioactividad de hepcidina madura dando como resultado un efecto terapéutico beneficioso en un mamífero, preferentemente un ser humano, incluyendo, pero no limitado a, que tiene anemia incluyendo, pero no limitada a, anemia de enfermedad crónica, incluyendo, pero no limitada a, anemia resultante de la infección, inflamación, y/o cáncer. Una cantidad eficaz de un anticuerpo de la invención se puede administrar en una dosis individual o en múltiples dosis. Además, una cantidad eficaz de un anticuerpo de la invención se puede administrar en múltiples dosis de cantidades que podrían ser menos que una cantidad eficaz si no se administrasen más de una vez.

Como se conocen bien en las técnicas médicas, las dosificaciones para un sujeto cualquiera dependen de muchos factores, incluyendo la talla del paciente, el área de superficie corporal, la edad, el compuesto particular que se va a administrar, el género, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se estén administrando simultáneamente. La dosis puede variar además dependiendo del tipo y la gravedad de la enfermedad. Una dosis típica puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg; preferentemente, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg; más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg; incluso más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, incluso más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg; incluso más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg; incluso más preferentemente, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg; sin embargo, se prevén dosis por debajo o por encima de este intervalo ejemplar, en especial considerando los factores mencionados anteriormente. Un régimen de dosificación parenteral diario puede ser desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente, desde aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, más preferentemente, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, incluso más preferentemente, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, incluso más preferentemente, desde aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, o lo más preferentemente de desde aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. El progreso se puede monitorizar por evaluación periódica y la dosis se puede ajustar en consecuencia.

Estas cantidades sugeridas de anticuerpo anti-FPN1 están sometidas a un criterio terapéutico en gran medida. El factor clave en la selección de una dosis apropiada y su planificación es el resultado obtenido. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se esté tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del anticuerpo, el tipo particular de anticuerpo, el procedimiento de administración, la planificación de administración y otros factores conocidos por los médicos.

Los anticuerpos de la presente invención se pueden usar como medicamentos en medicina humana, administrados por una diversidad de vías. Lo más preferentemente, tales composiciones son para administración parenteral. Tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a ed. (1995), Gennaro, A., et al., Mack Publishing Co. En consecuencia, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más anticuerpos de la invención en combinación con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un modo de realización particular, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos.

El término parenteral como se usa en el presente documento incluye administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal o intraperitoneal. Se prefiere la administración parenteral por infusión o por inyección intravenosa, intraperitoneal, o subcutánea. La inyección subcutánea es la más preferente. Los vehículos adecuados para dichas inyecciones se conocen bien en la técnica.

Típicamente la composición farmacéutica debe ser estéril y estable en condiciones de elaboración y almacenamiento en el envase proporcionado, incluyendo, por ejemplo, un vial sellado, jeringuilla u otro dispositivo de administración, por ejemplo, una pluma. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas se pueden filtrar de forma estéril después de preparar la formulación, o se pueden preparar de otro modo microbiológicamente aceptable.

Se puede incorporar un anticuerpo de la invención en una composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto humano. Se puede administrar un anticuerpo de la invención a un sujeto humano solo o en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable en dosis individuales o múltiples. Dichas composiciones farmacéuticas están diseñadas para ser apropiadas para el modo de administración seleccionado y se usan diluyentes, vehículo, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de dispersión, tampones, tensoactivos, conservantes, agentes solubilizantes, agentes de isotonicidad incluyendo pero no limitados a cloruro de sodio, agentes estabilizantes y similares según sea apropiado. Dichas composiciones se pueden diseñar de acuerdo con técnicas convencionales divulgadas, por ejemplo, en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995 que proporciona un compendio de técnicas de formulación como se conocen generalmente por los médicos. Los vehículos adecuados para las composiciones farmacéuticas incluyen cualquier material que, cuando se combina con un anticuerpo de la invención, retiene la

actividad de la molécula y no es reactivo con el sistema inmunitario del sujeto.

Los términos "sujeto" y "paciente" usados de manera intercambiable en el presente documento, se refieren a un mamífero, preferentemente un ser humano. En determinados modos de realización, el paciente tiene un trastorno que se beneficiaría de una disminución en el nivel de hepcidina madura, una disminución en la bioactividad de hepcidina madura, y/o un incremento en el nivel de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito.

La administración de un compuesto de anticuerpo contra FPN1 solo puede ser útil en pacientes intolerantes a uno o más ESA, bien a cualquier dosis o bien solo a dosis alta, debido a, por ejemplo, efectos secundarios no deseados. Un Mab de FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención administrada sola o en combinación con un ESA, también puede ser útil en los pacientes resistentes a ESA que son incapaces de alcanzar sus objetivos de hematocrito con ESA solamente, bien a dosis convencionales o bien a dosis altas.

Un Mab de FPN1, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención también se puede administrar cuando la terapia de combinación de fármacos, incluyendo el uso de ESA, es inadecuada en permitir a los pacientes alcanzar sus objetivos de hematocrito.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona el uso de un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente invención para la elaboración de un medicamento para aumentar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona el uso del anticuerpo monoclonal o de un fragmento de unión a antígeno del mismo en la elaboración de un medicamento para su uso en terapia de combinación para aumentar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano, en el que dicho medicamento se va a administrar en combinación con uno o más ESA seleccionados del grupo que consiste en epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa, hematide, metoxi-polietilenglicol-epoetina beta, u otro agente terapéutico o tratamiento terapéutico empleado convencionalmente para incrementar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un ser humano.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diversas propiedades de los anticuerpos anti-FPN1 divulgados en el presente documento.

Ejemplo 1: producción de hepcidina-25 humana

La hepcidina-25 humana se puede obtener a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Peptide International (Louisville, Kentucky)) o producir por una variedad de técnicas recombinantes conocidas en la técnica. De forma alternativa, una proteína de fusión que comprende los veinticinco aminoácidos de secuencia de hepcidina-25 y que tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 91 se expresa en *E. coli*. Los cuerpos de inclusión se aíslan de 3 litros de *E. coli* que expresan la proteína de fusión hepcidina humana después de una inducción de 3-6 horas después de una inducción con IPTG 1 mM a 37 °C. Los cuerpos de inclusión se solubilizan en el tampón A (Tris 50 mM y urea 8 M (pH 8,0)). El sobrenadante se hace pasar por una columna IMAC (20 ml de resina). La columna se lavó con tampón A hasta que la absorbancia volvió a punto de partida y los polipéptidos unidos se eluyeron por lotes a partir la columna por imidazol 0,5 M en el tampón A. Se almacenó la proteína de fusión hepcidina-25 humana y se redujo con DTT 50 mM. Esta proteína de fusión se replegó después diluyendo el material almacenado en urea 2 M, cisteína 3 mM, Tris 50 mM (pH 8,0) hasta una concentración final de proteína de menos de 50 µg/ml. Este material se agita a temperatura ambiente y se oxida al aire durante 48 horas. Los polipéptidos oxidados se hacen pasar por una columna de IMAC (20 ml) a un caudal de 5 ml/min y la proteína de fusión hepcidina-25 humana se eluye por lotes a partir de la columna por imidazol 0,5 M en tampón A. Se concentraron las fracciones almacenadas que contenían la proteínas hepcidina-25 humana y se hicieron pasar por una columna de exclusión molecular Superdex 75 (GE Healthcare, XK26/60) equilibrada con Tris 50 mM, urea 4 M, pH 8,0, a un caudal de 3 ml/min. La proteína de fusión monomérica se agrupó y después se diluyó a Tris 50 mM, urea 2M, CaCl₂ 5 mM, pH 8,0 y a continuación, se escindió con enterocinasa para producir hepcidina-25 humana de SEC ID N.º: 1. La proteína de fusión hepcidina-25 humana no escindida se se retira por cromatografía IMAC pasiva (como se indica anteriormente). El flujo a través de la columna IMAC se hace pasar después por una columna en fase inversa C-18 a un caudal de 4,0 ml/minuto. La columna se lavó con TFA al 0,1 % en agua hasta que la absorbancia volvió al punto de partida y los polipéptidos unidos se eluyen de la columna con un gradiente lineal de acetonitrilo de un 20 % a un 40 % con TFA al 0,1 % a una velocidad del 0,5 %/min. Las fracciones que contienen el polipéptido hepcidina-25 humano se almacenaron y se analizaron por secuenciación de aminoácidos N-terminal y por espectrometría de masas de desorción/ionización por láser ayudada por matriz (MALDI-EM). Los polipéptidos que codifican hepcidina-25 de rata, de ratón, de macaco y diversas formas truncadas en la zona N-terminal, incluyendo hepcidina-22 y hepcidina-20 se obtuvieron comercialmente (por ejemplo, Peptide International).

Ejemplo 2: generación de Fab 34A9

Los anticuerpos anti-FPN1 se pueden obtener inmunizando ratones con un péptido inmunógeno que tiene la

5 secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.º: 11. Más específicamente, un péptido inmunógeno que comprende un epítipo OVA enlazado por un engarce peptídico a la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 12, que se supone que es al menos parte de un bucle extracelular de FPN1 humana, se puede usar para inmunizar ratones. Después de la inmunización, los bazo de ratones se cosechan y las células del bazo se clasifican mediante un Clasificador Celular Activado Magnético usando un péptido biotilado que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N.º: 12 y perlas de estreptavidina. Se aísla el ARN a partir de células de unión a antígeno y se convierte en ADNc usando oligo dT. Las regiones variables de cadenas pesadas y ligeras se obtuvieron por PCR usando cebadores estructurales de anticuerpos y se clonaron en un vector fágico para preparar una biblioteca de anticuerpos Fab. La biblioteca de anticuerpos en fagos se rastreó con un péptido biotilado, por ejemplo, 100 nM, que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.º: 12. Los clones que se unen positivamente se caracterizan después por secuenciación de ADN, expresión de Fab y unión al péptido de inmunización y/o a células que expresan ferroportina humana. Fab 34A9 se identificó siguiendo el procedimiento esencialmente como se describe anteriormente.

Ejemplo 3: mapeado de epítipos de Mabs anti-FPN1

15 Los péptidos que contienen secuencias parciales del inmunógeno relacionado con FPN1 se pueden usar en experimentos de hibridación de inmunotransferencia por puntos para determinar los epítipos del Mab 34A9 de ratón. Los siguientes péptidos se pueden sintetizar y disolver en agua (los aminoácidos subrayados indican la secuencia de aminoácidos de FPN1 real):

| | | |
|------------|--------------------|--------------------------|
| FpnE3a | (SEC ID N.º: 96): | GGSPFEDIRSRFIQGESITPTKGC |
| 20 060719Z | (SEC ID N.º: 97): | GGSPFEDIRSRFIQGC |
| 060719Y | (SEC ID N.º: 98): | GCIQGESITPTKIPEITTEGC |
| 0708L4A | (SEC ID N.º: 99): | GGMPGSPLDLSVSPFEDGC |
| 0708L4B | (SEC ID N.º: 100): | GGSPLDLSVSPFEDIRSGC |
| 0708L4C | (SEC ID N.º: 101): | GGEDIRSRFIQGESITGC |
| 25 0708L4D | (SEC ID N.º: 102): | GGRSRFIQGESITPTKGC |

30 Para cada péptido, 3 µl de 1 - 5 µg/ml péptido se salpicaron sobre una pieza de membrana de nitrocelulosa y se secaron al aire. La membrana se bloqueó con tampón de bloqueo (por ejemplo, PBS que contenía BSA al 1 %), a continuación se incubó con 3-5 µg/ml de anticuerpo FPN1 3-5 mg/ml en tampón de bloqueo a temperatura ambiente durante una hora. La membrana se lavó tres veces, 5 minutos cada una, con PBST 1x (fosfato de sodio 10 mM, NaCl 150 mM, Tween-20 al 0,1 %, pH 7,4) antes de incubarse con anticuerpo anti-ratón de cabra marcado con IR700 de acuerdo con el protocolo del fabricante (LiCor, Inc; Lincoln, NE). La membrana se lavó tres veces, cinco minutos cada vez, con PBST 1x, se proyectó en sistema de formación de imágenes Odyssey y programa informático Odyssey (LiCor, Inc).

35 La figura 1 indica que Mab 34A9 se une a péptidos FpnE3a, 060719Z, 0708L4C y 0708L4D, de los que todos contienen aminoácidos 409 a 415 de SEC ID N.º: 1. Mab 34A9 no requiere la secuencia de aminoácidos de EDI como se indica por la unión a péptido 0708L4D. Mab 34A9 se une más débilmente a péptido 060719Z que 0708L4C; el último péptido contiene aminoácidos 416-419 de FPN1 (SEC ID N.º: 1).

Ejemplo 4: afinidades de Fab y Mabs anti-FPN1 según se determinan por SPR

40 Las afinidades de unión de FPN1 pueden determinarse en Biacore T100 y usando modelo de unión 1:1 en el programa informático de evaluación Biacore T100 (BIAcore® AB, Upsala, Suecia). En resumen, el sistema T-REx, un sistema de expresión regulado por tetraciclina comercialmente disponible sin transactivadores víricos (Invitrogen, Carlsbad, CA) se utiliza para generación de líneas celulares estables en células HEK 293 de T-REx. Todas las condiciones de crecimiento se describen en el manual de T-REx proporcionado por Invitrogen. FPN1 está fusionada en C-terminal con GFP. La expresión de FPN1-GFP se induce mediante 1-10 ng/ml de doxiciclina durante 1-24 horas. Las células inducidas se recogen retirándolas por raspado de matraces y a continuación se lavan con PBS 1x. Los sedimentos celulares se pueden almacenar a -80 °C antes de su uso. Aproximadamente cinco millones de células inducidas se resuspendieron en tampón fosfato 10 mM con Tween-20 al 0,2 % e inhibidores de proteasas, por ejemplo, Comprimido de Cóctel de Inhibidores de Proteasas Complete™ (Roche Diagnostics Corp., Indianápolis, IN). Tres ciclos de congelar/descongelar/sonicación se usan para lisar las células. El lisado se diluyó dos veces con tampón de desplazamiento de Biacore y se centrifugó para retirar los restos.

50 En Biacore T100, anticuerpo anti-GFP de conejo o anticuerpo anti-GFP de cabra se inmoviliza sobre celda de flujo 1 a 4 de un chip CM5 a 5000 - 15000 Rus. FPN1-GFP se captura sobre celda de flujo 2, 3, o 4 del lisado de células inducidas. La célula de flujo 1 se usó como referencia. A continuación todas las celdas de flujo se inyectan con diferentes concentraciones de anticuerpos para evaluar la unión y la cinética. Medidas basadas en resonancia de

plasmón superficial usando fragmentos de unión a antígenos univalentes tales como Fab, en general se prefieren a las que usan anticuerpos multivalentes en este formato de ensayo para minimizar efectos de avidéz. Las tablas 4a y 4b muestran las características de unión para Fab de unión anti-FPN1 humana usando anticuerpo anti-GFP de conejo (Invitrogen, Carlsbad, CA (n.º de catálogo A11122)) y anticuerpo anti-GFP de cabra (R&D Systems, Mineápolis, MN (n.º de catálogo AF4240)), respectivamente.

Tabla 4(a): cinética de unión de Fab de anticuerpos contra FPN1 a FPN1 humana (determinada por Biacore T100 a 37 °C)

| Fab | $K_{\text{activ.}} (M^{-1}s^{-1})$ | $K_{\text{desac.}} (s^{-1})$ | K_D cinética (M) |
|-------------|------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 34A9 | 6,321E+04 | 2,620E-03 | 4,145E-08 |
| 1G9 | 1,269E+05 | 8,974E-04 | 7,707E-09 |
| 3D8 | 1,920E+05 | 2,000E-03 | 1,042E-08 |

Como se muestra en la tabla 4(a), la K_D para FPN1 humana del Fab 34A9 de ratón es aproximadamente 41 nM según se determina por SPR a 37 °C en este formato de ensayo. La K_D para FPN1 humana del Fab 1G9 de ratón, una forma madura del Fab 34A9 de ratón es aproximadamente 7,7 nM según se determina por SPR a 37 °C, una mejora en la afinidad de unión de aproximadamente 5 veces. Fab 3D8, una forma humanizada del Fab de ratón 1G9 que tiene la VH1-69 estructural de cadena pesada humana y la estructura 02 de cadena ligera, demostraron una K_D para FPN1 humana de aproximadamente 10 nM según se determina por SPR a 37 °C en este formato de ensayo.

Tabla 4(b): cinética de unión de Fab de anticuerpos contra FPN1 a FPN1 humana (determinada por Biacore T100 a 37 °C)

| Fab | (n) | $K_{\text{activ.}} (M^{-1}s^{-1})$ | $K_{\text{desac.}} (s^{-1})$ | K_D cinética (M) |
|-----------------------|----------|------------------------------------|------------------------------|--------------------|
| 1G9 de ratón | 4 | 1,726E+05 | 4,968E-04 | 2,900E-09 |
| 3D8 humano | 3 | 3,284E+05 | 2,061E-03 | 6,293E-09 |
| 4A10-3 humano | 4 | 8,443E+05 | 1,483E-03 | 1,761E-09 |
| Combi11 Humano | 3 | 2,309E+06 | 6,369E-03 | 2,395E-09 |
| L2.2-4 Humano | 3 | 4,308E+05 | 7,905E-04 | 1,959E-09 |

Como se muestra en la tabla 4(b), la K_D para FPN1 humana del Fab 1G9 de ratón, una forma madura del Fab 34A9 de ratón es aproximadamente 2,9 nM según se determina por SPR a 37 °C en este formato de ensayo. Fab 3D8, una forma humanizada del Fab de ratón 1G9 que tiene la VH1-69 estructural de cadena pesada humana y la estructura 02 de cadena ligera, demostraron una K_D para FPN1 humana de aproximadamente 6,3 nM según se determina por SPR a 37 °C en este formato de ensayo. Fab 4A10-3 maduros de afinidad, Combi11 y L2.2-4 demostraron una K_D para FPN1 humana entre aproximadamente 2,4 nM a aproximadamente 1,8 nM según se determina por SPR a 37 °C en este formato de ensayo.

La tabla 5 muestra las características de unión para unión de FPN1 anti-humana usando anticuerpo anti-GFP de conejo (Invitrogen, Carlsbad, CA (n.º de catálogo A11122)).

Tabla 5: cinética de unión de Mabs a FPN1 humana (determinada por Biacore T100 a 25 °C o 37 °C)

| Mab | Temp. | $K_{\text{activ.}} (M^{-1}s^{-1})$ | $K_{\text{desac.}} (s^{-1})$ | K_D cinética (M)= |
|----------------------|-------|------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 34A9 de ratón | 25 °C | 6,901E+04 | 8,155E-05 | 1,182E-09 |
| 1G9 de ratón | 25 °C | 1,348E+05 | 9,81E-05 | 7,281E-10 |
| 3D8 humano | 37 °C | 3,25E+05 | 1,095E-03 | 3,366E-09 |

La K_D para FPN1 humana del Mab 34A9 de ratón es aproximadamente 1,1 nM según se determina por SPR a 25 °C. La K_D para FPN1 humana del Mab 1G9 de ratón, una forma madura de afinidad del Mab 34A9 de ratón es de aproximadamente 0,73 nM según se determina por SPR a 25 °C. Una forma humanizada del Mab 1G9, Mab 3D8, que tiene las estructuras de cadena pesada y cadena ligera humanas, VH1-69 y 02, respectivamente, demostró una K_D para FPN1 humana de aproximadamente 3,4 nM según se determina por SPR a 37 °C.

La K_D para FPN1 humana, determinada como se describe en este ejemplo, ilustra la generación de anticuerpos contra FPN1 humana con alta afinidad y más específicamente, se unen a un epítipo de FPN1 que está presente, incluso cuando la FPN1 humana se expresa por células y se localiza en la membrana celular.

Ejemplo 5: ensayo *in vitro* de los efectos de Mabs de FPN1 sobre niveles de ferritina celulares

Células Caco-2, una línea celular enterocítica humana, que expresa de forma endógena FPN1 se puede monitorizar para cambios en ferritina. La concentración de ferritina en las células Caco-2 se puede incrementar añadiendo una fuente exógena de hierro y la concentración puede estar adicionalmente aumentada con la adición de hepcidina que previene la exportación de hierro. En consecuencia, el efecto de anticuerpos anti-FPN1 humana en regulación de hierro modulada por hepcidina madura en células Caco-2a se puede determinar como sigue.

Se retiran células Caco-2 del recipiente de cultivo celular usando tripsina (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las células se recogen y se lavan en medio de cultivo (por ejemplo, DMEM + FBS al 10 % + aminoácidos no esenciales + antibióticos/antimicóticos al 1 %) y se recogen por centrifugación suave. Las células se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan. La concentración celular se ajusta hasta 1×10^6 células/ml en medio de cultivo y Fe:NTA $2,5 \mu\text{M}$ (proporción molar 1:4 preparada) se añadió a las células. Se añaden cien μl de células a pocillos de una placa de 96 pocillos planos, seguidos por incubación durante 24 horas a 37°C , CO_2 al 5 % IgG de ratón₁, un control negativo y dos anticuerpos con diferentes afinidades a FPN1 humana se preparan en medio de cultivo, a 6x la concentración final. Se añadieron a los pocillos por triplicado diluciones de anticuerpos ($25 \mu\text{l}$) o medio. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos momento en el que se añaden a los pocillos apropiados $25 \mu\text{l}$ de Fe:NTA $5 \mu\text{M}$ con o sin hepcidina 600 nM (100 nM de concentración final). Las células se incubaron durante 24 horas a 37°C , CO_2 al 5 % y después se lavaron 3x con $200 \mu\text{l}$ de PBS de Dulbecco y se lisaron en $50 \mu\text{l}$ de tampón de ensayo de radioinmunoprecipitación (Tris 50 mM , pH 7,5, NaCl 150 mM , SDS al 0,1 %, Tritón-X100® al 1 % y desoxicolato sódico al 0,5 %) más inhibidores de proteasas, por ejemplo, Comprimido de Cóctel de Inhibidores de Proteasas Complete™ (Roche Diagnostics Corp., Indianápolis, IN) se mezclaron y se congelaron a -70°C hasta que se sometieron a ensayo para determinar la ferritina usando un ELISA.

En resumen, las placas de microvaloración están recubiertas con $110 \mu\text{l}/\text{pocillo}$ de $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ de anti-ferritina humana (Leinco Technologies, San Luis, MO) y se incubaron durante la noche a 4°C . Las placas se lavan 2 veces con tampón de lavado (Tris $0,02 \text{ M}$, NaCl $0,15 \text{ M}$, Tween 20 al 0,1 %, pH 7,4) y se bloquean con $150 \mu\text{l}$ de caseína al 1 % en PBS (Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL). Se incuban las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden cien microlitros (μl) de los lisados y estándares (ferritina hepática humana, Calbiochem/EMD Biosciences, La Jolla, CA) a los pocillos apropiados y se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan 3 veces y la ferritina unida se detecta usando un conjugado de anti-ferritina-HRP (Leinco Technologies) a dilución 1:2000 en 100 ml por pocillo e incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavan 4 veces y se dispensan 100 ml de sustrato OPD (comprimido de 5 mg de sustrato, en $12,5 \text{ ml}$ de Na_2HPO_4 $0,1 \text{ M}$, ácido cítrico $0,05 \text{ M}$, pH 5,0 con 5 ml de H_2O_2 al 30 %) a todos los pocillos. La reacción se detiene con 100 ml de HCl 1 N después de 10 minutos. La absorbancia a 490 nm (A490) se lee usando un lector de placas de ELISA apropiado. La concentración de proteínas en cada muestra también se mide usando un kit de ensayo de proteína BCA (Thermo Fisher Scientific). Para dar cuenta de posibles diferencias pocillo a pocillo en número de células, los datos de concentración de ferritina se normalizan a la concentración de proteínas y el efecto de los anticuerpos añadidos se expresa como inhibición porcentual.

Los experimentos llevados a cabo como se describe en este ejemplo indican que los efectos de hepcidina-25 humana sobre concentración de ferritina en las células se inhiben por Mabs 34A9 y 1G9 (tabla 6). Además, los resultados muestran que la afinidad del Mab anti-FPN1 tiene implicaciones directas sobre su funcionalidad. Más específicamente, el Mab de afinidad menor 34A9, incluso a la concentración más alta ($200 \mu\text{g}/\text{ml}$) solo inhibió ligeramente efectos inducidos por hepcidina madura (inhibición al $25 \% \pm 0,5 \%$), mientras que el Mab 1G9 de afinidad más alta presentó inhibición marcada de una manera dependiente de dosis.

Tabla 6

| Muestra | Ferritina (mg)/proteína (μg) | DTS | Inhibición en % |
|------------------------------------|---|------|-----------------|
| NTA:Fe solamente | 5,11 | 0,25 | NA |
| NTA+Fe + hepcidina | 9,95 | 0,86 | NA |
| 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 9,40 | 0,25 | 11,6 |
| 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 9,78 | 0,88 | 3,5 |
| 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 10,06 | 0,96 | 0 |
| 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 9,6 | 1,29 | 7,2 |
| 12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 10,01 | 1,11 | 0 |
| 6,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mIgG1 | 10,45 | 2,05 | 0 |

| Muestra | Ferritina (mg)/proteína (µg) | DTS | Inhibición en % |
|--------------------|------------------------------|------|-----------------|
| 200 µg/ml Mab 1G9 | 6,07 | 0,34 | 80,2 |
| 100 µg/ml Mab 1G9 | 5,58 | 0,34 | 88,2 |
| 50 µg/ml Mab 1G9 | 7,11 | 0,54 | 58,7 |
| 12,5 µg/ml Mab 1G9 | 7,93 | 0,43 | 41,7 |
| 6,25 µg/ml Mab 1G9 | 8,02 | 0,45 | 39,9 |
| 200 µg/ml Mab 349 | 8,74 | 0,50 | 25 |
| 50 µg/ml Mab 349 | 9,65 | 0,50 | 6,2 |

Estos datos ilustran que Mabs 1G9 y 34A9 bloquean la capacidad de hepcidina-25 humana para inducir internalización y degradación de ferroportina y por tanto reducir hierro exportado a partir de las células.

Ejemplo 6: ensayo para la inhibición de unión de hepcidina-25 humana a FPN1

5 Las células FPN-GFP/293 transfectadas de forma estable se plaquean en placas revestidas de poli-D-lisina a 60.000 células por pocillo en 80 µl de medio de ensayo (DMEM 11965, FBS dializado al 10 %, FAC 20 µM, penicilina-estreptomocina) y se incuban 4 horas a 37 °C, CO₂ al 10 %. La doxiciclina se añade a una concentración final de 11,2 nM para inducir expresión de FPN1. Las células control inducidas con doxiciclina y no inducidas con doxiciclina se incubaron durante toda una noche a 37 °C. A continuación, el medio de crecimiento se desecha y se reemplaza con anticuerpo de prueba o con un anticuerpo de control de isotipo en 30 µl de medio de ensayo o en 30 µl de control solo de medio de ensayo y se incubó a 37 °C durante 1 hora. A continuación, se añaden 20 µl de hepcidina humana madura biotinilada a los pocillos a una concentración final de 30 nM. Las muestras se establecen además durante 1 hora, a 37 °C antes del lavado 4 veces con 200 µl de FBS al 2 %, D-PBS (Invitrogen, Carlsbad, CA). A continuación, se añaden 65 µl de tampón de lisis (Tritón X-100 al 0,5 %, EDTA 10 mM) y se agitan las placas durante 10 minutos. A continuación, 50 µl de la solución en cada pocillo se transfieren a pocillos individuales de una placa revestida con estreptavidina (60 µl de 2 µg/ml de estreptavidina en PBS, se incuban a 4 °C durante toda una noche, se lavan 2 veces (Tween 20 al 0,1 %, TBS), se bloquean con caseína/PBS) y a continuación se incuban durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, los pocillos de la placa se lavan 3 veces (Tween 20 al 0,1 %, TBS) y se añaden 50 µl de Mab 3.23 anti-hepcidina-25 humana a 0,5 µg/ml y las muestras se incuban una hora a temperatura ambiente. El Mab 3.23 anti-hepcidina-25 humana se describe en la publicación de solicitud de patente internacional WO 2009/058797. A continuación, las placas se lavan tres veces y se añaden a dilución 1:2000 50 µl de IgG antihumana-peroxidasa de rábano picante (HRP). Después de incubar una hora a temperatura ambiente, se añaden 50 µl de sustrato OPD. La reacción se detiene con 100 µl de HCl 1 N después de 4 minutos. La absorbancia a 490 nm (A₄₉₀) se lee usando un lector de placas de ELISA apropiado.

Tabla 7

| Inhibición en % | | | | | |
|-----------------|-------|------------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| | | Concentración de anticuerpos | | | |
| Anticuerpo | | <u>1,2 µM</u> | <u>0,3 µM</u> | <u>0,75 µM</u> | <u>0,019 µM</u> |
| 1G9 | Media | 58,1 | 55,5 | 33,7 | 17,5 |
| | DT | 1,7 | 6,7 | 20,4 | 8,7 |
| | | Concentración de anticuerpos | | | |
| | | <u>6,0 µM</u> | <u>1,2 µM</u> | <u>0,24 µM</u> | <u>0,048 µM</u> |
| 34A9 | Media | 26,4 | 31,2 | 9,6 | -7,2 |
| | DT | 26,8 | 6,9 | 6,0 | 12,1 |
| Ms IgG1 | Media | -3,4 | 0,5 | -4,0 | -11,0 |
| | DT | 8,8 | 6,1 | 7,3 | 9,6 |

25 Los datos generados en experimentos llevados a cabo esencialmente descritos en el ejemplo 6 demuestran que Mabs 1G9 y 34A9 inhiben la capacidad de hepcidina-25 humana para unir FPN1 humana.

Ejemplo 7: ensayo basado en células para inhibición por anticuerpos anti-FPN1 de internalización y de degradación inducidas por hepcidina-25

Un ensayo basado en células *in vitro* se puede usar para medir la actividad de neutralización de hepcidina madura de Mabs, o de fragmentos de unión a antígeno de los mismos, dirigida contra FPN1 humana. Un ensayo tal puede estar basado en internalización y degradación inducidas por hepcidina madura de su receptor, FPN1. Por ejemplo, se prepara una línea celular estable HEK 293 que permite la expresión inducible de FPN1. FPN1 se fusiona en su extremo C-terminal con GFP para propósitos de seguimiento. La expresión inducible de la molécula FPN1-GFP está controlada usando el sistema T-REx (Invitrogen, Carlsbad, CA). La secuencia codificante FPN1-GFP está clonada en el vector pCADN4/TO, que contiene un promotor inducible y un marcador de resistencia a zeocina. La construcción resultante se transfectó en células T-REx-293 que expresan la proteína reguladora requerida para expresión inducible de doxiciclina. Clones resistentes a zeocina se someten a prueba para la expresión inducible de FPN-GFP. Las condiciones de crecimiento celular son esencialmente como se describen en el manual de usuario del fabricante para el Sistema de T-REx (Invitrogen). En resumen, las células se hacen crecer en DMEM, FBS dializado al 10 %, FAC 20 μM , más 5 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina-estreptomina. La selección se mantiene con 100 $\mu\text{g/ml}$ de zeocina y 5 $\mu\text{g/ml}$ de blasticidina. Las células se plaquearon sobre placas negras/transparentes de 96 pocillos que están recubiertas con poli-D-lisina. Un lector de placa fluorescente de alta resolución Acumen Explorer HTS, se usó para leer la fluorescencia total por pocillo.

Tras tripsinización, se sembró placa de ensayo de 96 pocillos con 9.000 células/pocillo usando la línea celular estable FPN1-GFP/TREx 293. El volumen de siembra por pocillo es 80 μl . Las células se dejaron unir durante la noche. Temprano a la mañana siguiente, se añaden 9 μl de 30 ng/ml de doxiciclina a cada pocillo para inducir expresión de FPN1-GFP. Después de 8 horas de inducción a 37 °C, el medio se aspira y los pocillos se lavan cuidadosamente con 150 μl /pocillo de PBS.

Los tratamientos deseados (por ejemplo, hepcidina-25 humana y/o anticuerpos de prueba) se ajustan en un formato de 96 pocillos para adición rápida a una placa de ensayo después de lavar. El volumen de ensayo final por pocillo es 45 μl . Inmediatamente después de añadir los tratamientos, la placa de ensayo se lee usando el Acumen Explorer (fijado a 550 voltios en canal 1). Esta es en general la lectura de la hora 0 y se usa para normalizar el número de células por pocillo, lo que correlaciona con las unidades de fluorescencia totales (FLU) por pocillo. Para la internalización inducida por hepcidina humana madura y la degradación de FPN1, el efecto máximo se observa a hepcidina humana madura 0,5 μM . La CI_{50} de hepcidina humana madura es aproximadamente 10 nM. Para ensayos de neutralización de anticuerpos anti-FPN1, la concentración de hepcidina-25 humana se mantiene a 120 nM y los Mabs anti-FPN1 se pusieron a prueba a 600 nM, 200 nM, 67 nM, 22 nM y 7,4 nM. Las placas se incubaron durante 24 horas, después de lo que, se leen de nuevo y los datos se generan como la proporción de FLU totales por pocillo a las 24 horas divididas por las FLU totales por pocillo a las 0 horas. Todos los puntos de datos se realizan en cuadruplicado. La inhibición en porcentaje (%) se determina sustrayendo los valores para tratamiento de hepcidina humana madura 120 nM y a continuación dividiendo los valores tratados de anticuerpo contra FPN1 por el valor no tratado con hepcidina-25 humana.

En un ensayo *in vitro* llevado a cabo esencialmente como se describe anteriormente, la bioactividad de hepcidina-25 humana se neutralizó con diversos Mabs anti-FPN1 con un porcentaje de inhibición medido como se muestra en la tabla 8 a continuación.

Tabla 8: inhibición en porcentaje (%) por Mab anti-FPN1 de internalización y degradación inducidas por hepcidina humana madura *in vitro*

| | Mab 349A9 | Mab 1G9 | Mab 3D8 |
|---------------------|------------------|----------------|----------------|
| Mab a 600 nM | 39,0 % | 67,9 % | 66,4 % |
| Mab a 200 nM | 30,8 % | 62,4 % | 63,9 % |
| Mab a 67 nM | 23,6 % | 61,8 % | 55,7 % |
| Mab a 22 nM | 14,1 % | 49,9 % | 50,2 % |
| Mab a 7,4 nM | 4,8 % | 24,3 % | 28,1 % |

Los datos generados en experimentos llevados a cabo esencialmente como se describe en el ejemplo 7 apoyan la conclusión de que los Mabs 1G9, 34A9 y 3D8 inhiben grandemente la capacidad de hepcidina-25 humana para provocar la internalización y degradación de FPN1 humano *in vitro*.

Ejemplo 8: bioactividad de Mab 1G9 relacionada con una IgG1 murina de control después de una dosis intravenosa individual a los macacos de Java

Los efectos fisiológicos de Mab 1G9 murino anti FPN1 humana sobre niveles de hepcidina sérica y hierro sérico se investigaron administrando el Mab como una dosis intravenosa individual a macacos de Java machos (*Macaca*

fascicularis; 3-4 kg) y comparando sus efectos con una administración control de IgG 1 murina. Tras la administración se recogieron muestras de sangre para el análisis de hierro sérico y hepcidina sérica. La dosis (30 mg/kg) se administra como una inyección por medio de una vena safena. Inmediatamente después de la administración de la dosis, pero antes de que la aguja se retirase del animal, el aparato de dosis se purgó con aproximadamente 2 ml de solución salina.

Tabla 9

| | | Concentración (mg/ml) | Volumen (ml/kg) |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | Control de IgG1 murino | 9,53 | 3,15 |
| 2 | 1G9 murino | 12,6 | 2,38 |

Toma de muestras para hepcidina sérica:

Se recogió sangre antes de la dosificación y a 0,5, 1, 3, 6, 10, 24, 48, 72, 96 y 168 horas después de la dosis. Se recogió sangre (aproximadamente 0,5 ml) por medio de una vena femoral en tubos que no contienen ningún anticoagulante. Se dejó que la sangre coagule en condiciones ambientales antes de la centrifugación para obtener suero. Las muestras de suero se colocaron en hielo seco antes de almacenamiento a aproximadamente -70 °C.

Toma de muestras para hierro sérico:

Se recogió sangre antes de la dosificación y a 1, 3, 6, 24, 48, 72, 96 y 168 horas después de la dosis. Todas las muestras de sangre se recogieron, manipularon, procesaron, almacenaron y analizaron de acuerdo con procedimientos considerados aceptables en la comunidad médica. Los niveles de hierro sérico se pueden medir por cualquier procedimiento conocido en la técnica que en general se considere dentro la comunidad médica que es un procedimiento aceptable de medir hierro (Fe) sérico total. Las concentraciones séricas de hepcidina se determinaron por cromatografía líquida-espectrometría de masas esencialmente como se describe en Murphy, et al., Blood, 110:1048-54 (2007). Se conocen bien en la técnica ensayos para medir hierro sérico (véanse, por ejemplo, Goodwin, J.F., et al., Clinical Chemistry 12: 47-57 (1966) y J. Clin. Path., 24:334-335 (1971)).

Las concentraciones de hepcidina séricas no se afectaron por la administración de IgG1 murina de control y variaron desde 1,5 hasta 31 ng/ml a lo largo del curso temporal estudiado. Los niveles de hepcidina promedio en los animales de control fueron $11,5 \pm 8,8$ ng/ml (media \pm DT). Después de la administración de Mab 1 G9 murino, los niveles de hepcidina sérica se elevaron desde un punto de partida de 7,6 y 14,7 ng/ml hasta un máximo de 49,7 y 79,1 ng/ml, respectivamente. El máximo en hepcidina sérica tuvo lugar aproximadamente 10 horas después de la administración de Mab 1G9 murina (figura 6). La elevación de hepcidina sérica se debe probablemente a la interacción de Mab 1G9 murina con su FPN1 objetivo, que, tras unirse a FPN1 bloquea la interacción de FPN1 y hepcidina, ralentizando de este modo la depuración y/o la internalización de FPN1.

El hierro sérico no se elevó en animales tratados con IgG murino de control y varió desde 64 hasta 97 μ g/dl a lo largo del marco temporal estudiado. Después de la administración de Mab 1 G9 murino, los niveles de hierro sérico se elevaron desde un punto de partida de 136 y 144 μ g/dl hasta un máximo de 306 y 292 μ g/dl, respectivamente. El máximo en hierro sérico tuvo lugar aproximadamente 48 h después de la administración de Mab 1G9 murino (figura 7). Los niveles de hierro sérico volvieron gradualmente al punto de partida en 96 horas después de la administración, indicando que la elevación de los niveles de hierro sérico no es irreversible.

Ejemplo 9: ensayo basado en células para inhibición por anticuerpos anti-FPN1 de internalización y de degradación inducidas por hepcidina-25

Los experimentos llevados a cabo esencialmente como se describe en el ejemplo 7 anterior demuestran que los Mabs Combi-11, 4A10-3 y L2.2-4 inhiben internalización y degradación de FPN1 humana inducidas por hepcidina-25 humana de forma más eficaz *in vitro* en comparación con los Mabs 34A9, 3D8 y 1G9 (véase la tabla 10). Más específicamente, los Mabs anti-FPN1 se sometieron a prueba en una curva de concentración de 9 puntos comenzando a 900 nM y realizando diluciones en serie de 3 veces. La inhibición en porcentaje (%) se determinó sustrayendo los valores para tratamiento de hepcidina humana madura 120 nM y a continuación dividiendo los valores tratados de Mab por el valor no tratado con hepcidina. La CI_{50} relativa se determinó en trazado Sigma. La inhibición porcentual (%) máxima así como la CI_{50} relativa y absoluta se muestran en la tabla 10.

Tabla 10

| Mab (IgG4) | Inhibición en % superior (n = 3) | CI_{50} relativa (nM) (n = 3) | CI_{50} absoluta (nM) (n = 3) |
|------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Comb11 | $92,6 \pm 4,5$ | $3,7 \pm 0,2$ | $3,8 \pm 0,1$ |

| Mab (IgG4) | Inhibición en % superior (n = 3) | CI ₅₀ relativa (nM) (n = 3) | CI ₅₀ absoluta (nM) (n = 3) |
|------------|-------------------------------------|---|---|
| 4A10-3 | 85,9 ± 2,2 | 4,7 ± 1,5 | 5,7 ± 1,7 |
| L2.2-4 | 81,6 ± 1,0 | 4,8 ± 1,2 | 6,2 ± 1,6 |
| 3D8 | 86,8 ± 7,0 | 10,2 ± 2,2 | 13,7 ± 3,4 |
| 1G9 | 69,0 ± 8,0 | 9,2 ± 3,3 | 18,8 ± 8,1 |
| 34A9 | 55,2 ± 7,1 | 58,9 ± 18,6 | N.C. |

N.C.: parte superior ajustada de la curva no alcanza el 50 % de tal modo que no se puede calcular la CI₅₀ absoluta.

Ejemplo 10: efecto farmacodinámico de anticuerpos 4A10-3 monoclonales anti-ferroportina humanizados en macacos de Java

Las propiedades farmacodinámicas de los Mabs anti-ferroportina pueden ser estudiados después de la administración de dosis intravenosas a macacos de Java machos de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en cinco estudios independientes Mab 4A10-3 se administró a macacos de Java como una sola inyección intravenosa rápida (n=4/grupo) a dosis de 0,3, 1,0, 3,0, 10 y 30 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 0,5 ml para los parámetros de hierro) antes de la primera dosis y a 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 168 y 264 horas después de la dosis. A niveles de dosis más altos, se tomaron muestras de sangre adicionales a 360, 456, 552 y 648 horas después de la dosis. En el momento de la dosificación, los animales pesaban entre 2 a 3 kg. Se recogieron muestras de sangre de cada animal por medio de una vena femoral en tubos que no contenían ningún anticoagulante.

Los perfiles de concentración-tiempo de hierro sérico tras la administración intravenosa de 0,3, 1,0, 3,0, 10 y 30 mg/kg de Mab 4A10-3 a macacos de Java machos estaban asociados con un incremento dependiente de dosis en hierro sérico que alcanzó su máximo a las 24 horas después de la dosificación. Las respuestas de hierro máximas (aproximadamente incremento de dos veces) y la duración de la repuesta entre las dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg fueron similares. En los animales que recibieron dosis de 0,3, 1,0 y 3,0 mg/kg el hierro sérico volvió a los valores del punto de partida aproximadamente 48 horas después de la dosificación. En los animales que recibieron dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg el hierro sérico volvió a los valores del punto de partida aproximadamente 72 horas después de la dosificación.

Además, en un único estudio, la administración de una inyección subcutánea única de Mab 4A10-3 a una dosis de 10 mg/kg produjo una respuesta idéntica (n=2; media ± DT) en hierro sérico, tanto en intensidad como en duración, como se observa después de la dosis intravenosa equivalente (n=4; media ± DT).

Ejemplo 11: farmacocinética de anticuerpos monoclonales anti-ferroportina humanizados en ratas y macacos de Java

La farmacocinética de Mabs anti-ferroportina se pueden estudiar *in vivo* de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La farmacocinética de Mabs 4A10-3 y Combi 11 anti-FPN1 se investigó tras una sola dosis intravenosa a macacos de Java machos y ratas Sprague Dawley ratas, por ejemplo. En el momento de dosificación los macacos de Java usados pesaban entre 2,2 y 5,5 kg y las ratas Sprague Dawley pesaban entre 240 y 265 g.

El estudio farmacocinético llevado a cabo en macacos de Java se realizó en tres fases, con dosis a 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 0,3 mg/kg administradas a intervalos de aproximadamente 2 semanas. En cada fase, bien Mab 4A10-3 o bien Mab Combi11 se administró como un solo bolo intravenoso (n = 4 por grupo). Se tomaron muestras de sangre antes de la primera dosis y a 1, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 168 y 264 horas después de la dosis.

En ratas, Mab 4A10-3 o Mab Combi 11 se administró como una dosis de bolo intravenoso única de 3 mg/kg (n = 3 por grupo). Se tomaron muestras de sangre seriadas antes de la dosis y a 0,08, 1, 4, 8, 24, 48, 72, 120 y 168 horas después de la dosis.

Las concentraciones séricas de Mabs 4A10-3 y Combi 11 se determinaron usando un formato de ELISA de tipo sándwich de IgG humana. El intervalo de curva estándar era 5 a 400 ng/ml, con un límite inferior de trabajo de cuantificación (LLOQ) definido como 10 ng/ml. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos usando análisis no compartimental en WinNonLin versión 5.2.

Perfiles de concentración sérica-tiempo tras la administración intravenosa a macacos de Java machos se representan en la figura 10. Mab 4A10-3 se depuró mucho más lentamente (aproximadamente 5 veces) que Mab Combi11 en todas las dosis estudiadas. Las diferencias fueron evidentes en el primer punto temporal examinado (1 hora) cuando las concentraciones séricas de Mab Combi11 fueron aproximadamente el 50 % de aquella observada para Mab 4A10-3. A

24 horas después de la dosis, las concentraciones séricas de Mab 4A10-3 fueron el 20-33 % de $C_{máx}$ en comparación con solo 6-9 % para Combi11. Las concentraciones periféricas de Mab Combi11 no fueron evidentes después de la dosis de 0,3 mg/kg. La depuración de Mab 4A10-3 era de algún modo más rápida a las dos dosis más bajas en comparación con la dosis de 3 mg/kg. El $T_{1/2}$ para Mab 4A10-3 varía de 2 a 3 días. Sin embargo, el $T_{1/2}$ para Mab Combi11 varía de aproximadamente 12 a aproximadamente 27 horas.

La depuración potenciada de Mab Combi11 en relación a Mab 4A10-3 se hipotetiza que resulta de interacciones no específicas incrementadas de Mab Combi11 con proteínas de la superficie celular que no se dan para Mab 4A10-3. Con el fin de evaluar esta hipótesis la farmacocinética de Mab 4A10-3 y la de Mab Combi11 se estudiaron en ratas puesto que ningún Mab se une eficazmente a ferroporfina de rata.

Perfiles concentración sérica-tiempo tras la administración intravenosa a las ratas macho se representan gráficamente en la figura 11. De forma similar a la observación en primates, Mab 4A10-3 se depura más lentamente (aproximadamente 5 veces) que Mab Combi11 en ratas (datos no mostrados). De nuevo, las diferencias fueron evidentes en el primer punto temporal examinado (0,08 horas) cuando las concentraciones séricas de Mab Combi11 fueron aproximadamente el 50 % de aquella observada para Mab 4A10-3. El $T_{1/2}$ para Mab 4A10-3 y Mab Combi11 fue aproximadamente de 4,5 días y de 3 días, respectivamente, en ratas (datos no mostrados).

Estos datos sugieren fuertemente que la más rápida depuración observada para Mab Combi11 no fue atribuible a la depuración mediada por receptor diana dado que ningún Mab 4A10-3 ni Mab Combi11 unen ferroporfina de rata.

Ejemplo 12: Mabs anti-FPN1 humana con depuración retardada y/o unión baja no específica (heparina)

Los estudios farmacocinéticos de Mab Combi11 descritos anteriormente en el ejemplo 11 sugirieron que Mab Combi11 se depuró más rápido del suero comparado con Mab 4A10-3. Los datos también sugirieron que la más rápida depuración de Mab Combi11 en comparación con Mab 4A10-3 no era atribuible a depuración mediada por receptor objetivo incrementada de Mab Combi11 con relación a la de Mab 4A10-3.

Debido a que múltiples residuos de arginina se habían introducido durante la manipulación de Mab Combi11, se sospecha que el incremento resultante en carga positiva de Mab Combi11 en comparación con Mab 4A10-3, por ejemplo, dio como resultado un incremento no deseado de unión no específica a superficies de membrana cargadas negativamente y a heparina. De hecho, el modelo de la estructura de Mab Combi11 mostró un parche cargado positivamente fuerte sobre la superficie de Mab Combi11 que fue más pronunciado en Mab Combi11 que en algunos de los otros Mabs anti-FPN1 manipulados humanos, incluyendo Mab 4A10-3 y Mab L2.2-4.

Mabs Combi11, 4A10-3 y L2.2-4 se sometieron a prueba para determinar la unión a heparina no específica usando un ELISA de heparina de acuerdo con procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Mabs Combi11, 4A10-3, 3D8 y L2.2-4 también se sometieron a prueba para determinar la unión a células HEK 293 que expresan FPN1 humana así como a células HEK 293 control que carecen de FPN1 humana expresada sobre su superficie.

El ELISA de heparina usando Mab Combi-11 mostró que Mab Combi11 se une fuertemente a heparina mientras que Mabs 4A10-3 y L2.2-4 no. Además, Mab Combi-11 también se une fuertemente tanto a células HEK 293 que expresan FPN1 humana como a células HEK 293 control que carecen de FPN1 humana expresada sobre su superficie. Por otra parte, Mabs 4A10-3, 3D8 y L2.2-4 se unen de forma significativa a células HEK 293 que expresan FPN1 humana pero no a células HEK 293 control.

Mab Com11GY se generó por lo tanto para reducir la unión inespecífica observada con Mab Combi11 reemplazando el residuo de aminoácido de arginina en la HCDR2 con un residuo de aminoácido de glicina. Además, otro residuo aminoacídico potencialmente problemático que se encuentra en Mab Combi11, el residuo de aminoácido triptófano en la LCDR2, se sustituye con un residuo de aminoácido tirosina en Mab Com11GY. Datos de unión preliminares, usando sobrenadantes de células que expresan Mabs Com11GY, demostraron una falta de unión no específica a células HEK 293 control, es decir, células que no expresan FPN 1 humana, mientras que tanto Mabs 1B7 como 1F8 demostraron significativamente más unión no específica a las mismas células de control.

Ejemplo 13: ensayo para la inhibición de unión de hepcidina-25 humana a FPN1

Anticuerpos anti-FPN1 humana maduros de afinidad, manipulados humanos se pueden someter a ensayo para determinar la capacidad para inhibir unión de hepcidina-25 humana a FPN1 humana expresada en células HEK 293. En resumen, células FPN/293 transfectadas se plaquean en placas revestidas de poli-D-Lisina en placas de 96 pocillos (BD Biosciences, San José, CA; placas BD Biocoat número 35 4640) a 40.000 células por pocillo en 80 μ l de medio de ensayo (DMEM 11965, FBS dializado al 10 %, FAC 20 μ M, penicilina-estreptomomicina), se centrifugan durante 1 minuto a 1000 revoluciones por minuto y después se incuban 4 horas a 37 °C, CO₂ al 10 %. La expresión de FPN1 se indujo añadiendo 20 μ l de doxiciclina a 10 nM a las células plaqueadas (concentración final de doxiciclina 2 nM). Células control inducidas y no inducidas por doxiciclina se incuban durante 5 horas a 37 °C, CO₂ al 10 %. A continuación, el agente inductor se elimina lavando la placa 2X con DMEM. Las células se incuban durante la noche en 100 μ l de medio de ensayo. A continuación, el medio de ensayo se retira y se reemplaza con 40 μ l de anticuerpo de prueba o con una solución de anticuerpo de control de isotipo por triplicado y se incuban a 37 °C, CO₂ al 10 % durante 20 minutos. A continuación, se añaden 20 μ l de hepcidina humana madura biotinilada a los pocillos a una concentración final de 30

5 nM por pocillo. Las muestras se incubaron durante 1 hora, a 37 °C, CO₂ al 10 % antes de lavar 4 veces con 200 µl de FBS al 2 %, D-PBS (Gibco, n.º de catálogo 14040). A continuación, se añaden 65 µl de tampón de lisis (Tritón X-100 al 0,5 %, EDTA 10 mM) a todos los pocillos y las placas se agitan durante 10 minutos. A continuación, 50 µl de la solución en cada pocillo se transfieren a pocillos individuales de una placa de microtitulación Greiner revestida con estreptavidina (60 µl de 2 µg/ml de estreptavidina (Sigma, San Luis MO, número de catálogo 54762) en PBS, incubados a 4 °C durante toda una noche, lavados 2 veces (Tween 20 al 0,1 %, TBS), bloqueados con caseína/PBS) y a continuación se incuban durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, los pocillos de la placa se lavan 3 veces (Tween 20 al 0,1 %, TBS) y se añaden 50 µl de Mab 3.23 anti-hepcidina-25 humana a 0,5 µg/ml y las muestras se incuban una hora a temperatura ambiente. El Mab 3.23 anti-hepcidina-25 humana se describe en la publicación de solicitud de patente internacional WO 2009/058797. A continuación, las placas se lavaron tres veces y 50 µl de IgG anti-humano de cabra-peroxidasa de rábano picante (Southern Biotech, n.º de catálogo 2060-05) se añaden a dilución 1:2000. Después de incubar una hora a temperatura ambiente, se lava la placa 4X y se añaden 50 µl de sustrato OPD (Sigma; n.º de catálogo P6912). La reacción se detiene con 100 µl de HCl 1 N después de 4 minutos. La absorbancia a 490 nm (A₄₉₀) se lee usando un lector de placas de ELISA apropiado. El intervalo de ensayo se determina restando la A₄₉₀ de pocillos no inducidos de la de pocillos inducidos que reciben anticuerpo de control.

10 Los datos mostrados en la tabla 11 demuestran que Mab 3D8 humanizados y variantes maduras de afinidad inhiben significativamente la capacidad de hepcidina-25 humanas de unir FPN1 humana. Más específicamente, Mab 3D8, una forma humanizada del Fab de ratón 1G9 que tiene la VH1-69 estructural de cadena pesada humana y la estructura O2 de cadena ligera, demostraron una CI₅₀ de aproximadamente 400 nM según se determina en este formato de ensayo. Mabs 4A10-3, Combi11 y L2.2-4 maduros de afinidad demostraron inhibición mejorada significativamente de unión según se determina en este formato de ensayo.

Tabla 11

| Inhibición en % | | | | | | | |
|---------------------|--|-------|------------------------------|--------|--------|----------|--------|
| Anticuerpo | | | Concentración de anticuerpos | | | | |
| | | | 2000 nM | 500 nM | 125 nM | 31,25 nM | 7,8 nM |
| 3D8 | | Media | 54,7 | 64,7 | 21,8 | 4,0 | -2,8 |
| | | DT | 9,0 | 2,5 | 14,9 | 11,5 | 2,7 |
| 4 ^a 10-3 | | Media | 95,3 | 84,9 | 59,3 | 13,4 | 5,4 |
| | | DT | 2,1 | 1,7 | 6,4 | 4,2 | 14,4 |
| combi 11 | | Media | 79,9 | 81,6 | 88,4 | 32,1 | 18,7 |
| | | DT | 8,0 | 8,8 | 4,8 | 3,1 | 8,4 |
| L2.2-4 | | Media | 85,1 | 99,8 | 76,5 | 27,5 | -0,1 |
| | | DT | 20,8 | 6,5 | 9,3 | 3,9 | 2,9 |
| IgG control | | Media | -2,5 | -0,7 | 1,9 | 7,9 | 2,5 |
| | | DT | 5,8 | 10,3 | 6,2 | 6,5 | 14,1 |

Nota: 75 kg/mol fue el peso molecular usado para calcular la concentración de anticuerpos.

Ejemplo 14: ensayo *in vitro* de los efectos de Mabs de FPN1 sobre niveles de ferritina celulares

5 Como se describe en el ejemplo 5, células Caco-2, una línea celular enterocítica humana, que expresa de forma endógena FPN1 se puede monitorizar para cambios en ferritina. En experimentos llevados a cabo esencialmente como se describe en el ejemplo 5, el efecto de anticuerpos anti-FPN1 humana en regulación de hierro modulada por hepcidina madura en células Caco-2 se determina y se expresa como porcentaje de inhibición, se realiza el promedio de un número de experimentos independientes en la tabla 12 más adelante.

10 Los datos indican que los efectos de hepcidina sobre concentración de ferritina en las células se pueden inhibir por Mabs anti-FPN1 humana en una manera dependiente de la dosis. Como se indica por los valores de CE₅₀, algunos Mabs anti-humanos son más potentes en la inhibición del efecto de hepcidina que otros, por ejemplo, Combi11≈ 4A10-3 > L2-2-4 > 3D8.

Tabla 12: Porcentaje de inhibición (± SEM) por Mabs anti FPN1 humana en incrementos inducidos por hepcidina madura en niveles de ferritina celular en células Caco-2 *in vitro*

| Concentración (M) | Combi11 | 4A10-3 | L2-2-4 | 3D8 | IgG ₄ humana de control |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|
| 6,67E-7 M | 75,2 (7,4) | 61,9 (6,3) | 61,7 (3,9) | 28,8 (6,1) | 18,7 (3,8) |
| 2,22E-7 M | 69,3 (6,2) | 59,6 (5,4) | 53,8 (11,7) | 25,2 (4,4) | 24,2 (5,2) |
| 7,4E-8 M | 61,1 (5,6) | 45,6 (5,1) | 40,6 (10,3) | 12,0 (5,6) | 22,1 (4,4) |
| 2,47E-8 M | 45,3 (6,5) | 36,2 (8,1) | 30,1 (4,4) | 3,4 (4,7) | 16,01 (3,7) |
| 8,0E-9 M | 31,6 (9,1) | 26,0 (7,5) | 39,5 (7,5) | 14,9 (3,6) | 22,4 (3,6) |
| 2,7E-9 M | 34,8 (5,7) | 24,9 (7,6) | 24,4 (8,2) | 10,6 (10,6) | 17,5 (3,9) |
| 9,0E-10 M | 23,3 (6,3) | 19,5 (4,8) | 24,1 (9,8) | 8,6 (6,4) | 15,5 (3,2) |
| 3,0E-10 M | 14,2 (5,6) | 12,0 (10,6) | 24,1 (9,8) | 7,3 (6,6) | 15,5 (3,2) |
| Número de experimentos (n) | 6 | 6 | 3 | 4 | 16 |
| CE ₅₀ (nm) | 28 | 37 | 183 | 360 | N.C. |
| N.C.: la CE50 del control negativo no puede calcularse. | | | | | |

Listado de secuencias

- <110> Eli Lilly y Company
- 15 <120> Anticuerpos monoclonales anti-ferroportina 1 y usos de los mismos
- <130> X8276
- <150> US 61/120076
- <151> 5-12-2.008
- <150> US 61/239818
- 20 <151> 4-9-2.009
- <160> 214
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 571
- 25 <212> PRT
- <213> Homo sapiens

ES 2 566 343 T3

<400> 1

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

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

atgaccaggg cgggagatca caaccgccag agaggatgct gtggatcctt ggccgactac 60
ctgacctctg caaaattcct tctctacctt ggtoattctc tctctacttg gggagatcgg 120
atgtggcact ttgcggtgtc tgtgtttctg gtagagctct atggaaacag cctccttttg 180
acagcagtct acgggctggt ggtggcaggg tctgttctgg tcctgggagc catcatcgg 240

gactgggtgg acaagaatgc tagacttaaa gtggcccaga cctcgtggtt ggtacagaat 300
gtttcagtca tcctgtgtgg aatcatcctg atgatggttt tcttacataa acatgagctt 360
ctgaccatgt accatggatg ggttctcact tcctgctata tcctgatcat cactattgca 420
aatattgcaa atttggccag tactgctact gcaatcacia tccaaagga ttggattggt 480
gttgttgcag gagaagacag aagcaaaacta gcaaatatga atgccacaat acgaaggatt 540
gaccagttaa ccaacatctt agccccatg gctgttggcc agattatgac atttggctcc 600
ccagtcacag gctgtggctt tatttcggga tggaaacttg tatccatgtg cgtggagtac 660
gttctgctct ggaaggttta ccagaaaacc ccagctctag ctgtgaaagc tggctctaaa 720
gaagaggaaa ctgaattgaa acagctgaat ttacacaaag atactgagcc aaaaccctg 780
gagggaaactc atctaattgg tgtgaaagac tetaacatcc atgagcttga acatgagcaa 840
gagcctactt gtgcctccca gatggctgag cccttccgta ccttccgaga tggatgggtc 900
tcctactaca accagcctgt gtttctggct ggcattgggtc ttgctttcct ttatatgact 960
gtcctgggct ttgactgcat caccacaggg tacgcctaca ctcagggact gagtgggtcc 1020
atcctcagta tttgatggg agcatcagct ataactggaa taatgggaa tgtagctttt 1080
acttggctac gtcgaaaatg tggtttgggt cggacaggtc tgatctcagg attggcacag 1140
ctttcctggt tgatcttggt tgtgatctct gtattcatgc ctggaagccc cctggacttg 1200
tccgtttctc cttttgaaga tatccgatca aggttcattc aaggagagtc aattacacct 1260
accaagatac ctgaaattac aactgaaata tacatgtcta atgggtctaa ttctgctaata 1320
attgtcccgg agacaagtcc tgaatctgtg ccataatct ctgtcagtct gctgtttgca 1380
ggcgtcattg ctgctagaat cggctcttgg tcctttgatt taactgtgac acagttgctg 1440
caagaaaatg taattgaatc tgaaagaggc attataaatg gtgtacagaa ctccatgaac 1500
tatcttcttg atcttctgca tttcatcatg gtcatcctgg ctccaaatcc tgaagctttt 1560
ggcttgctcg tattgatttc agtctcctt gtggcaatgg gccacattat gtatttccga 1620
tttgcccaaa atactctggg aaacaagctc tttgcttgcg gtctgatgc aaaagaagtt 1680
aggaagggaaa atcaagcaaa tacatctggt gtgtag 1716

<210> 3

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Macaca irus

<400> 3

ES 2 566 343 T3

Met Thr Arg Ala Gly Asp His Asn Arg Gln Arg Gly Cys Cys Gly Ser
1 5 10 15

Leu Ala Asp Tyr Leu Thr Ser Ala Lys Phe Leu Leu Tyr Leu Gly His
20 25 30

Ser Leu Ser Thr Trp Gly Asp Arg Met Trp His Phe Ala Val Ser Val
35 40 45

Phe Leu Val Glu Leu Tyr Gly Asn Ser Leu Leu Leu Thr Ala Val Tyr
50 55 60

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

Asp Trp Val Asp Lys Asn Ala Arg Leu Lys Val Ala Gln Thr Ser Leu
85 90 95

Val Val Gln Asn Val Ser Val Ile Leu Cys Gly Ile Ile Leu Met Met
100 105 110

Val Phe Leu His Lys His Glu Leu Leu Thr Met Tyr His Gly Trp Val
115 120 125

Leu Thr Ser Cys Tyr Ile Leu Ile Ile Thr Ile Ala Asn Ile Ala Asn
130 135 140

Leu Ala Ser Thr Ala Thr Ala Ile Thr Ile Gln Arg Asp Trp Ile Val
145 150 155 160

Val Val Ala Gly Glu Asp Arg Ser Lys Leu Ala Asn Met Asn Ala Thr
165 170 175

Ile Arg Arg Ile Asp Gln Leu Thr Asn Ile Leu Ala Pro Met Ala Val
180 185 190

Gly Gln Ile Met Thr Phe Gly Ser Pro Val Ile Gly Cys Gly Phe Ile
195 200 205

Ser Gly Trp Asn Leu Val Ser Met Cys Val Glu Tyr Phe Leu Leu Trp
210 215 220

Lys Val Tyr Gln Lys Thr Pro Ala Leu Ala Val Lys Ala Ala Phe Lys
225 230 235 240

Glu Glu Glu Thr Glu Leu Lys Gln Leu Asn Leu His Lys Asp Thr Glu
245 250 255

ES 2 566 343 T3

Pro Lys Pro Leu Glu Gly Thr His Leu Met Gly Val Lys Asp Ser Asn
 260 265 270

Ile His Glu Leu Glu His Glu Gln Glu Pro Thr Cys Ala Ser Gln Met
 275 280 285

Ala Glu Pro Phe Arg Thr Phe Arg Asp Gly Trp Val Ser Tyr Tyr Asn
 290 295 300

Gln Pro Val Phe Leu Ala Gly Met Gly Leu Ala Phe Leu Tyr Met Thr
 305 310 315 320

Val Leu Gly Phe Asp Cys Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Tyr Thr Gln Gly
 325 330 335

Leu Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Leu Met Gly Ala Ser Ala Ile Thr
 340 345 350

Gly Ile Met Gly Thr Val Ala Phe Thr Trp Leu Arg Arg Lys Cys Gly
 355 360 365

Leu Val Arg Thr Gly Leu Ile Ser Gly Leu Ala Gln Leu Ser Cys Leu
 370 375 380

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

Ser Val Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu
 405 410 415

Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Thr Ile Ile Thr Thr Glu Ile
 420 425 430

Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser Ala Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser
 435 440 445

Pro Glu Ser Val Pro Ile Ile Ser Val Ser Leu Leu Phe Ala Gly Val
 450 455 460

Ile Ala Ala Arg Ile Gly Leu Trp Ser Phe Asp Leu Thr Val Thr Gln
 465 470 475 480

Leu Leu Gln Glu Asn Val Ile Glu Ser Glu Arg Gly Ile Ile Asn Gly
 485 490 495

Val Gln Asn Ser Met Asn Tyr Leu Leu Asp Leu Leu His Phe Ile Met

ES 2 566 343 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 500 | | | | | 505 | | | | | 510 | | | |
| Val | Ile | Leu | Ala | Pro | Asn | Pro | Glu | Ala | Phe | Gly | Leu | Leu | Val | Leu | Ile |
| | | 515 | | | | | 520 | | | | | 525 | | | |
| Ser | Val | Ser | Phe | Val | Ala | Met | Gly | His | Ile | Met | Tyr | Phe | Arg | Phe | Ala |
| | 530 | | | | | 535 | | | | | 540 | | | | |
| His | Asn | Thr | Leu | Gly | Asn | Lys | Leu | Phe | Ala | Cys | Gly | Pro | Asp | Ala | Lys |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | | 560 |
| Glu | Val | Arg | Lys | Glu | Asn | Gln | Ala | Asn | Thr | Ser | Val | Val | | | |
| | | | | 565 | | | | | 570 | | | | | | |

<210> 4

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 4

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggcta cgccttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactgggag gacgaagtat 180
 aatccaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 360
 tcggtcttcc cgctagcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc cgccctgggc 420
 tgcctgggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccttg 480
 accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtect caggactcta ctccctcagc 540
 agcgtgggtga ccgtgcctc cagcagcttg ggcacgaaga cctacacctg caacgtagat 600
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagt ccaaatatgg tccccatgc 660
 ccacccctgcc cagcacctga ggccgcccgg ggaccatcag tcttctgtt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgagggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg 780
 agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg atggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaca agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg getgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 ggctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca 1020

 caggtgtaca ccctgcccc atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgcctgggtca aaggcttcta ccccagcgac atcgccgtgg agtgggaaag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1200
 tacagcaggc taaccgtgga caagagcagg tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acacagaaga gcctctccct gtctctgggt 1320

<210> 5

<211> 570

<212> PRT

5 <213> Rattus sp.

<400> 5

ES 2 566 343 T3

Met Thr Lys Ser Arg Asp Gln Thr His Gln Glu Gly Cys Cys Gly Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Asn Tyr Leu Thr Ser Ala Lys Phe Leu Leu Tyr Leu Gly His
 20 25 30

Ser Leu Ser Thr Trp Gly Asp Arg Met Trp His Phe Ala Val Ser Val
 35 40 45

Phe Leu Val Glu Leu Tyr Gly Asn Ser Leu Leu Leu Thr Ala Val Tyr
 50 55 60

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

Asp Trp Val Asp Lys Asn Ala Arg Leu Lys Val Ala Gln Thr Ser Leu
 85 90 95

Val Val Gln Asn Val Ser Val Ile Leu Cys Gly Ile Ile Leu Met Met
 100 105 110

Val Phe Leu His Lys Asn Glu Leu Leu Asn Met Tyr His Gly Trp Val
 115 120 125

Leu Thr Val Cys Tyr Ile Leu Ile Ile Thr Ile Ala Asn Ile Ala Asn
 130 135 140

Leu Ala Ser Thr Ala Thr Ala Ile Thr Ile Gln Arg Asp Trp Ile Val
 145 150 155 160

Val Val Ala Gly Glu Asn Arg Ser Arg Leu Ala Asp Met Asn Ala Thr
 165 170 175

ES 2 566 343 T3

Ile Arg Arg Ile Asp Gln Leu Thr Asn Ile Leu Ala Pro Met Ala Val
180 185 190

Gly Gln Ile Met Thr Phe Gly Ser Pro Val Ile Gly Cys Gly Phe Ile
195 200 205

Ser Gly Trp Asn Leu Val Ser Met Cys Val Glu Tyr Phe Leu Leu Trp
210 215 220

Lys Val Tyr Gln Lys Thr Pro Ala Leu Ala Val Lys Ala Ala Leu Lys
225 230 235 240

Val Glu Glu Ser Glu Leu Lys Gln Leu Thr Ser Pro Lys Asp Thr Glu
245 250 255

Pro Lys Pro Leu Glu Gly Thr His Leu Met Gly Glu Lys Asp Ser Asn
260 265 270

Ile Arg Glu Leu Glu Cys Glu Gln Glu Pro Thr Cys Ala Ser Gln Ile
275 280 285

Ala Glu Pro Phe Arg Thr Phe Arg Asp Gly Trp Val Ser Tyr Tyr Asn
290 295 300

Gln Pro Val Phe Leu Ala Gly Met Gly Leu Ala Phe Leu Tyr Met Thr
305 310 315 320

Val Leu Gly Phe Asp Cys Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Tyr Thr Gln Gly
325 330 335

Leu Ser Gly Ser Ile Leu Ser Val Leu Met Gly Ala Ser Ala Ile Thr
340 345 350

Gly Ile Met Gly Thr Val Ala Phe Thr Trp Leu Arg Arg Lys Cys Gly
355 360 365

Leu Val Arg Thr Gly Leu Phe Ser Gly Leu Ala Gln Leu Ser Cys Leu
370 375 380

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

Ser Val Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile His Glu Glu
405 410 415

ES 2 566 343 T3

Ala Val Ser Ser Thr Thr Lys Ile Pro Glu Thr Glu Met Leu Met Ser
420 425 430

Asn Val Ser Asn Val Val Asn Thr Val His Glu Met Ser Thr Lys Ser
435 440 445

Val Pro Ile Ile Ser Val Ser Leu Leu Phe Ala Gly Val Ile Ala Ala
450 455 460

Arg Ile Gly Leu Trp Ser Phe Asp Leu Thr Val Thr Gln Leu Leu Gln
465 470 475 480

Glu Asn Val Ile Glu Ser Glu Arg Gly Ile Ile Asn Gly Val Gln Asn
485 490 495

Ser Met Asn Tyr Leu Leu Asp Leu Leu His Phe Ile Met Val Ile Leu
500 505 510

Ala Pro Asn Pro Glu Ala Phe Gly Leu Leu Val Leu Ile Ser Val Ser
515 520 525

Phe Val Ala Met Gly His Leu Met Tyr Phe Arg Phe Ala Gln Lys Thr
530 535 540

Leu Gly Asn Gln Ile Phe Val Cys Ala Pro Asp Glu Lys Glu Val Thr
545 550 555 560

Asp Glu Ser Gln Pro Asn Thr Ser Val Val
565 570

<210> 6

<211> 1713

<212> ADN

5 <213> Rattus sp.

<400> 6

ES 2 566 343 T3

atgaccaagt caagagatca gacccatcag gaaggatgct gtggatcttt agcaaaactac 60
 ctgacctcag caaaattcct cctctacctt ggcactctc tctccacttg gggggatcgg 120
 atgtggcact ttgcagtgtc tgtgtttctg gtggaactct acggaaacag cctcctcttg 180
 acagctgtct acgggttggg ggtggcaggc tctgttctgg tectgggagc catcattggg 240
 gactgggtgg ataagaatgc cagacttaa gtgggccaga cgtccctggg ggttcagaat 300
 gtatcagtca ttctctgagg gatcatcctg atgatggtt tcttacacaa gaatgagctt 360
 ctgaacatgt atcatggatg ggtccttact gtctgtctaca tectgatcat caccattgca 420

 aacattgca atttggccag tactgccact gcaattacaa tccaaagggg ctggattggt 480
 gtcgtagcag gagaaaacag gagcagatta gcagacatga atgctacat tagaaggatt 540
 gaccagctaa ccaacatcct ggccccatg gctgttggcc agattatgac attcggttcc 600
 ccagtcatg gctgtgggtt catttctggg tggaaatttg tgtccatgtg tgtggagtac 660
 ttcttgctct ggaaggttta ccagaagacc cctgctctgg ctgtaaaagc tgctctcaag 720
 gttagaggag cagaactgaa gcagctgacc tcacctaaag atactgagcc aaaaccttg 780
 gagggaaact acctaattgg tgagaaagac tctaacatcc gtgaacttga atgtgaacaa 840
 gaaccacact gtgcctccca gatcgcagaa cccttccgca cttttcgaga tggatgggtc 900
 tctactata accageccgt atttitggct ggcattggcc tggctttcct ctatatgaca 960
 gtccctgggt togactgtat caccacagga tatgcttaca ctcagggact gagtggttcc 1020
 atcctcagt ttttgatggg agcatcagca ataactggaa taatgggaac tgtggccttc 1080
 acttggctac gtcgaaaatg tggccttggc cggactggtc tgttctcagg actggctcag 1140
 ctttcttgtt tgatcttgtg tgtgatctcc gtgttcatgc ctggaagccc cttggacctg 1200
 tctgtttctc catttgaaga tatccgttct aggtttatac atgaggaggc agtgtcctca 1260
 actaccaaaa tacctgaaac agaaatgctt atgtctaatt tgtctaattg tgtcaatacc 1320
 gtccatgaga tgagtactaa atccgtcccc ataactctcc tcagcctgct gtttgagga 1380
 gtcaattgct ctagaatcgg tctttggctc tttgatttga ctgtgacaca gttgctgcaa 1440
 gaaaatgtaa ttgaatcaga aagaggcatt atcaatgggt tgcagaactc catgaactac 1500
 cttctcgacc ttctgcattt catcatggtc atcttggccc caaatcctga agcttttggc 1560
 ttgctagtat tgatttcagt ctcccttggg gcaatgggac atcttatgta tttccgtttt 1620
 gccagaaga ctctgggcaa ccagattttt gtttgtgctc ctgatgaaaa ggaagttaca 1680
 gatgaaagt agcctaatac atctgttgtg tag 1713

<210> 7

<211> 570

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

ES 2 566 343 T3

<400> 7

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Thr | Lys | Ala | Arg | Asp | Gln | Thr | His | Gln | Glu | Gly | Cys | Cys | Gly | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Leu | Ala | Asn | Tyr | Leu | Thr | Ser | Ala | Lys | Phe | Leu | Leu | Tyr | Leu | Gly | His |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | | 30 | |
| Ser | Leu | Ser | Thr | Trp | Gly | Asp | Arg | Met | Trp | His | Phe | Ala | Val | Ser | Val |

ES 2 566 343 T3

Ala Glu Pro Phe Arg Thr Phe Arg Asp Gly Trp Val Ser Tyr Tyr Asn
 290 295 300

Gln Pro Val Phe Leu Ala Gly Met Gly Leu Ala Phe Leu Tyr Met Thr
 305 310 315 320

Val Leu Gly Phe Asp Cys Ile Thr Thr Gly Tyr Ala Tyr Thr Gln Gly
 325 330 335

Leu Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Leu Met Gly Ala Ser Ala Ile Thr
 340 345 350

Gly Ile Met Gly Thr Val Ala Phe Thr Trp Leu Arg Arg Lys Cys Gly
 355 360 365

Leu Val Arg Thr Gly Leu Phe Ser Gly Leu Ala Gln Leu Ser Cys Leu
 370 375 380

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

Ser Val Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Val Asn Val Glu
 405 410 415

Pro Val Ser Pro Thr Thr Lys Ile Pro Glu Thr Val Phe Thr Thr Glu
 420 425 430

Met His Met Ser Asn Met Ser Asn Val His Glu Met Ser Thr Lys Pro
 435 440 445

Ile Pro Ile Val Ser Val Ser Leu Leu Phe Ala Gly Val Ile Ala Ala
 450 455 460

Arg Ile Gly Leu Trp Ser Phe Asp Leu Thr Val Thr Gln Leu Leu Gln
 465 470 475 480

Glu Asn Val Ile Glu Ser Glu Arg Gly Ile Ile Asn Gly Val Gln Asn
 485 490 495

Ser Met Asn Tyr Leu Leu Asp Leu Leu His Phe Ile Met Val Ile Leu
 500 505 510

Ala Pro Asn Pro Glu Ala Phe Gly Leu Leu Val Leu Ile Ser Val Ser
 515 520 525

ES 2 566 343 T3

Phe Val Ala Met Gly His Leu Met Tyr Phe Arg Phe Ala Gln Lys Thr
 530 535 540

Leu Gly Asn Gln Ile Phe Val Cys Gly Pro Asp Glu Lys Glu Val Thr
 545 550 555 560

Asp Glu Asn Gln Pro Asn Thr Ser Val Val
 565 570

<210> 8

<211> 1713

<212> ADN

5 <213> Mus sp.

<400> 8

```

atgaccaagg caagagatca aacccatcag gaaggatgct gtggatcctt agcaaactac      60
ctgacctcag caaaattcct cctctacctt ggccactctc tctccaacttg gggggatcgg      120
atgtggcaact ttgcagtgtc tgtgtttctg gtggaactct atggaaacag ccttctcttg      180
acagctgtct atggactggt ggtggcaggc tctgttctgg tcttgggagc catcattggt      240
gactgggtgg ataagaatgc cagacttaaa gtggcccaga cgtcactagt ggttcagaat      300
gtgtccgtca tcctctgcgg aatcatcctg atgatggttt tcctacacaa gaatgagctc      360
ctgacctatg accatggatg ggtccttact gtctgctaca tcctgatcat cactattgca      420
aacattgcaa atttggccag tactgccact gcgatcacia tccaaagga ctggattggt      480
gttgtggcag gagaaaacag gagcagatta gcagacatga atgctaccat tagaaggatt      540
gaccagctaa ccaacatcct ggcccccatg gctgtcggcc agattatgac atttggttct      600
ccagtcattg gctgtggttt catttccggt tggaatttg tgtccatgtg tgtggagtac      660
ttcttgcctc ggaaggttta ccagaagacc cctgctctgg ctgtaaaagc tgctctcaag      720
gtagaggagt cagaactgaa gcagctgacc tcacctaaag atactgagcc aaaacctttg      780
gagggaaactc atctaattgg tgagaaagac tccaacatcc gtgaacttga atgtgaacaa      840
gagcccacct gtgcctccca gatggcagag cccttccgca ctttccgaga tggatgggtc      900
tcctactata accagccagt gtttctggct ggcatgggcc tggcttctct ctatatgaca      960
gtcctgggct ttgactgtat cactacaggg tacgcctaca ctcaagggct gagtggatcc     1020
atccttagta ttttgatggg agcatcagca ataactggaa taatgggaac tgtggccttc     1080
acctggctac gtcgaaaatg tggccttggt cggactggtc tattotcagg actagcccag     1140
cttctctggt taatcttgtg tgtgatctcc gtattcatgc ctggaagccc cttggacctg     1200
tctgtttctc catttgaaga tatccgttct aggtttgtga atgtggagcc agtgtcccca     1260
    
```

ES 2 566 343 T3

```

actacaaaa tacctgagac cgtctttaca acagaaatgc atatgtccaa catgtctaat 1320
gtccatgaga tgagtactaa acccatcccc atagtctctg tcagcctgct gtttgcagga 1380
gtcattgctg ctagaatcgg tctttggctc tttgatttga cggtgacaca gttgctgcaa 1440
gaaaatgtaa ttgaatctga aagaggcatt atcaatggtg tgcagaactc catgaactac 1500
cttcttgacc ttctgcattt catcatggtc atcttggccc caaatcctga agcttttggc 1560
ttgctggtat tgatttcagt ctcctttgtg gcaatgggac atcttatgta tttccgattt 1620
gccagaaga ctctgggcaa ccagatTTTT gtttgtggtc ctgatgaaaa agaagttaca 1680
gatgaaaatc aaccgaatac atctgttgta tag 1713

```

<210> 9

<211> 56

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 9

```

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

Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu
                20           25           30

Ile Thr Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser Ala Asn Ile
                35           40           45

Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser
50           55

```

<210> 10

10 <211> 642

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 10

ES 2 566 343 T3

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc ggcactgggg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gectgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 11

Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Gly Pro
1 5 10 15

Gly Pro Gly Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly
20 25 30

Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys
35

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 12

ES 2 566 343 T3

Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile
1 5 10 15

Thr Pro Thr Lys
20

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 13

Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 14

10 <211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys
1 5 10

15

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 15

Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly
1 5 10

<210> 16

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 566 343 T3

Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 17

Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Phe Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 18

Thr Ile Asn Pro Glu Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30 <400> 19

ES 2 566 343 T3

Glu Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 20

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 21

Ala Gly Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30 <400> 22

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

ES 2 566 343 T3

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 23

Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

10

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 24

20

Thr Ile Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 25

Thr Ile Asn Pro Lys Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 26

Thr Ile Asn Pro Glu Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Ala Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 27

Ala Gly Ser Lys Leu His Ser
1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30 <400> 28

ES 2 566 343 T3

Ala Gly Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 29

Phe Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

20 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (6)..(6)

<223> Xaa es Asn o Ser

<400> 30

Gly Tyr Ala Phe Thr Xaa Phe Leu Ile Glu
1 5 10

25

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Glu, Lys, o Arg

10 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (13)..(13)

<223> Xaa es Glu o Ala

15 <400> 32

<212> PRT

<223> Sintético

<400> 31

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ile | Asn | Pro | Xaa | Thr | Gly | Gly | Thr | Lys | Tyr | Asn | Xaa | Lys | Phe | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

20 Gly

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Sintético

<220>

30 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (4)..(4)

<223> Xaa es Th, Lys o Arg

ES 2 566 343 T3

<400> 32

Ala Gly Ser Xaa Leu His Ser
1 5

<210> 33

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Phe, His o Gln

15

<400> 33

Xaa Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 34

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 34

Thr Ile Asn Pro Lys Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Ala Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 17

30 <212> PRT

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 35

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 36

Thr Ile Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 37

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 37

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Thr Ala
1 5 10

ES 2 566 343 T3

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 38

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Ser Ala
1 5 10

10

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 39

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Ala Ala
1 5 10

20

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Sintético

<400> 40

His Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

30

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 41

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ser | Asn | Pro | Arg | Thr | Gly | Gly | Thr | Lys | Tyr | Lys | Glu | Lys | Phe | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Gly

10 <210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

20 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es Leu, Thr, Ser o Ala

<400> 42

| | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ser | Lys | Ser | Ile | Ser | Lys | Tyr | Xaa | Ala |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | |

25 <210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

30 <220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

5 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es Ser o Ile

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

10 <222> (5)..(5)

<223> Xaa es Glu, Lys, o Arg

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

15 <222> (12)..(12)

<223> Xaa es Asn o Lys

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

20 <222> (13)..(13)

<223> Xaa es Glu o Ala

<400> 43

Thr Xaa Asn Pro Xaa Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Xaa Xaa Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

25 <210> 44

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus sp.

30 <400> 44

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ile Asn Pro Glu Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Val Arg Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 45

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 45

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ile Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Val Arg Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 46

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 46

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 47

ES 2 566 343 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 48

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 48

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Leu His Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Phe Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 49

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr

<210> 50

<211> 438

<212> PRT

5 <213> Mus sp.

<400> 50

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ile Asn Pro Glu Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Arg Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
100 105 110

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

Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
145 150 155 160

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

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

ES 2 566 343 T3

Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
 195 200 205

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

Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240

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

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

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser His Ser Pro Gly Lys
 435

ES 2 566 343 T3

<210> 51

<211> 438

>212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 51

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

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

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

Gly Thr Ile Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Val Arg Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
 100 105 110

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

Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu
 145 150 155 160

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

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

ES 2 566 343 T3

Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp
 195 200 205

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

Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 225 230 235 240

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

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

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser His Ser Pro Gly Lys
 435

ES 2 566 343 T3

<210> 52

<211> 440

>212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 52

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

10

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

<210> 53

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus sp.

5

<400> 53

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

ES 2 566 343 T3

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 54

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 54

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Leu His Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Phe Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 55

<211> 214

ES 2 566 343 T3

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 55

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 566 343 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> 56

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (28)..(28)

<223> Xaa es Alt o Arg

15 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (57)..(57)

<223> Xaa es Gly, o Arg

20 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (58)..(58)

<223> Xaa es Thr o Lys

25 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (62)..(62)

<223> Xaa es Glu, Ser o Thr

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (102)..(102)

5 <223> Xaa es Asp o Val

<400> 56

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

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Xaa Xaa Lys Tyr Lys Xaa Lys Phe
50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Xaa Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 56

10 <211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

ES 2 566 343 T3

<222> (54)..(54)

<223> Xaa es Leu o Arg

<220>

5 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (55)..(55)

<223> Xaa es His, Arg o Tyr

<220>

10 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (58)..(58)

<223> Xaa es Ser o Lys

<400> 57

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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Xaa Xaa Xaa Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

15

<210> 58

<211> 342

<212> ADN

<213> Mus sp.

20

ES 2 566 343 T3

<400> 58

| | |
|--|-----|
| cagggtgcagc tgaagcagtc tggagctgaa ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg | 60 |
| tcctgcaagg cttctggata cgcccttcaact aatttcttga tagagtgggtt aaagcagagg | 120 |
| cctggacagg gccttgagtg gattggaacg attaatcctg aaactggtgg tactaagtat | 180 |
| aatgagaagt tcaggggcaa ggcaacactg actgctgaca aatcttccag cactgcctat | 240 |
| atgcagctca acagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtgt cagagagttt | 300 |
| tttgactact ggggccaagg caccagtctc acagtctcct ca | 342 |

<210> 59

<211> 321

5 <212> ADN

<213> Mus sp.

<400> 59

| | |
|--|-----|
| gaaacaactg tgaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcttgaga aaccattact | 60 |
| attaattgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca agagaaacct | 120 |
| gggaaaacta ataagcttct tatctacgct ggatccactt tgcaactctgg aattccatca | 180 |
| aggttcagtg gcagtgatc cggtagacat ttoactctca ccatcagtag cctggagcct | 240 |
| gaagattttg caatgtatta ctgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggagga | 300 |
| gggaccaagc tggagctgaa a | 321 |

10 <210> 60

<211> 342

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 60

ES 2 566 343 T3

cagggtgcagc tgaagcagtc tggagctgaa ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60
 tectgcaagg ctcttgata cgccttcaact tcgttcttga tagagtggtt aaagcagagg 120
 cctggacagg gccttgagtg gattggaacg attaatecta ggactgggtg tactaagtat 180
 aatgagaagt tcaggggcaa ggcaacactg actgctgaca aatcttccag cactgcctat 240
 atgcagctca acagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtgt cagagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg caccagtctc acagtctcct ca 342

<210> 61

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 61

gaaacaactg tgaccagtc tccatcttat ctgctgcat ctcttgaga aaccattact 60
 attaattgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca agagaaacct 120
 gggaaaacta ataagcttct tatctacgct ggatccaagt tgcactctgg aattccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc cggtagatc ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240
 gaagatthtg caatgtatta ctgthtccaa cataatgaat acccgtacac gttcggagga 300
 gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 62

<211> 342

<212> ADN

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 62

ES 2 566 343 T3

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggcta cgccttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg attaatccta ggactgggtg tactaagtat 180
 aatgagaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 63

<211> 214

<212>ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 63

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct ggatccaagt tgcactctgg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatthtg caacttacta ttgtttccaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 64

<211> 342

<212> ADN

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 64

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaagggt 60
 tcctgcaagg catctggcta egccttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggtgg tactaagtat 180
 aaagagaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 65

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 65

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagt tgcactctgg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 66

<211> 329

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 66

ES 2 566 343 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

ES 2 566 343 T3

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

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
 325

<210> 67

<211> 329

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 67

ES 2 566 343 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

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

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
325

<210> 68

<211> 325

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 68

ES 2 566 343 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

Met 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

ES 2 566 343 T3

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
 325

<210> 69

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 69

ES 2 566 343 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

ES 2 566 343 T3

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> 70

<211> 326

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 70

ES 2 566 343 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 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 Ala Ala 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

ES 2 566 343 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 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> 71

<211> 978

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 71

ES 2 566 343 T3

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagecgcct gctccaggag cacctccgag 60
 agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgctg cacaccttcc cggetgtcct acagtccctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

 aaatatggtc ccccatgccc accctgccc gacactgagg ccgccggggg accatcagtc 360
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgccgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 660
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
 tgggaaagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
 gacggctcct tcttctctta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
 aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
 ctctccctgt ctctgggt 978

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 72

ES 2 566 343 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
20

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 75

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 76

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 77

15

<210> 77

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 77

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 78

ES 2 566 343 T3

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 78

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 79

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 79

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

<210> 80

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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

20

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<400> 81

ES 2 566 343 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 82

<211> 32

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 82

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 83

10 <211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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
20 25

15

<210> 84

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 84

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 85

ES 2 566 343 T3

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 85

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 86

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 87

15 <211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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

20

<210> 88

<211> 193

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 566 343 T3

<400> 88

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu
20 25 30

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

Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu
50 55 60

Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg
65 70 75 80

Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu
85 90 95

Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser
100 105 110

Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly
115 120 125

Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu
130 135 140

Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile
145 150 155 160

Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu
165 170 175

Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp
180 185 190

Arg

<210> 89

5 <211> 84

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 566 343 T3

<400> 89

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

<210> 90

5 <211> 61

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

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

10

<210> 91

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

ES 2 566 343 T3

<400> 91

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
20 25

<210> 92

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Mono

<400> 92

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Arg Thr
20 25

10 <210> 93

<211> 25

<212> PRT

<213> Rattus sp.

15 <400> 93

Asp Thr Asn Phe Pro Ile Cys Leu Phe Cys Cys Lys Cys Cys Lys Asn
1 5 10 15

Ser Ser Cys Gly Leu Cys Cys Ile Thr
20 25

<210> 94

<211> 25

<212> PRT

20 <213> Mus sp.

<400> 94

ES 2 566 343 T3

Asp Thr Asn Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Lys Cys Cys Asn Asn
1 5 10 15

Ser Gln Cys Gly Ile Cys Cys Lys Thr
20 25

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 95

Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly
1 5

10 <210> 96

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 96

Gly Gly Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ile Thr Pro Thr Lys Gly Cys
20

20 <210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 97

ES 2 566 343 T3

Gly Gly Ser Pro Phe Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Cys
1 5 10 15

<210> 98

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 98

Gly Gly Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Ile
1 5 10 15

Thr Thr Glu Gly Cys
20

<210> 99

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 99

Gly Gly Met Pro Gly Ser Pro Leu Asp Leu Ser Val Ser Pro Phe Glu
1 5 10 15

Asp Gly Cys

<210> 100

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

ES 2 566 343 T3

<400> 100

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

Ser Gly Cys

<210> 101

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 101

Gly Gly Glu Asp Ile Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr
1 5 10 15

Gly Cys

<210> 102

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 102

Gly Gly Arg Ser Arg Phe Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys
1 5 10 15

Gly Cys

<210> 103

25 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

ES 2 566 343 T3

<220>

<223> Sintético

5 <400> 103

Gly Arg Ala Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 104

Gly Lys Ala Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 105

Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 106

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

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Tyr, Arg, o Lys

20 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (3)..(3)

<223> Xaa es Ala o Arg

25

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Thr o Arg

30

<400> 107

Gly Xaa Xaa Phe Xaa Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

<210> 108

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 108

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Arg Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

10

Gly

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 109

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Arg Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

20

Gly

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Sintético

<400> 110

ES 2 566 343 T3

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Arg Lys Tyr Lys Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 111

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Thr Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 112

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Ser Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Artificial

ES 2 566 343 T3

<220>

<223> Sintético

5 <400> 113

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Trp Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 114

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Val Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 115

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe Arg
1 5 10 15

Arg

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 116

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Arg Thr Lys Tyr Lys Ser Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

10 <210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 117

Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Arg Thr Lys Tyr Lys Thr Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

20 <210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

30 <222> (7)..(7)

<223> Xaa es Gly o Arg

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

5 <222> (8)..(8)

<223> Xaa es Gly o Arg

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

10 <222> (9)..(9)

<223> Xaa es Thr, o Arg

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

15 <222> (13)..(13)

<223> Xaa es Glu, Thr, Ser

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

20 <222> (14)..(14)

<223> Xaa es Lys o Val

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

25 <222> (17)..(17)

<223> Xaa es Gly o Arg

<400> 118

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ser | Asn | Pro | Arg | Thr | Xaa | Xaa | Xaa | Lys | Tyr | Lys | Xaa | Xaa | Phe | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

. Xaa

30 <210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

ES 2 566 343 T3

<220>

<223> Sintético

5 <400> 119

Glu Phe Phe Val Tyr
1 5

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (4)..(4)

<223> Xaa es Asp o Val

20 <400> 120

Glu Phe Phe Xaa Tyr
1 5

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30 <400> 121

Ala Gly Ser Lys Arg His Ser
1 5

ES 2 566 343 T3

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 122

Ala Gly Ser Lys Leu Arg Ser
1 5

10

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 123

Ala Gly Ser Lys Leu Val Ser
1 5

20

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Sintético

<400> 124

Ala Gly Ser Lys Leu Tyr Ser
1 5

30

ES 2 566 343 T3

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 125

Ala Gly Ser Lys Leu His Trp
1 5

10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 126

Ala Gly Ser Lys Leu His Tyr
1 5

20

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 127

Ala Gly Ser Lys Arg His Trp
1 5

30

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 128

Ala Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr
1 5

10

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<220>

20 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Leu o Arg

<220>

25 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (6)..(6)

<223> Xaa es His, Arg, Val, o Tyr

<220>

30 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> Xaa es Ser, Trp, o Tyr

<400> 129

ES 2 566 343 T3

Ala Gly Ser Lys Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 130

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 130

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

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

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

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

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 131

<211> 342

<212> ADN

15 <213> Artificial

ES 2 566 343 T3

<220>

<223> Sintético

5 <400> 131

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| caggtgcagc | tgggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | agtgaaggtt | 60 |
| tcctgcaagg | catctggcta | cgccttcact | tcgttcttga | tagagtgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaacg | agtaatccta | ggactgggag | gacgaagtat | 180 |
| aaatccaagt | tcaggggcag | agtcaccatt | accgcggaca | aatccacgag | cacagcctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gcgcgagttt | 300 |
| tttgactact | ggggccaagg | aaccacggtc | accgtctcct | ca | | 342 |

<210> 132

<211> 107

<212> ADN

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 132

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Arg His Trp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 133

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 133

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggtccaagc ggcaactgggg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtaac gttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 134

<211> 114

ES 2 566 343 T3

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 134

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

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Arg Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 135

10 <211> 342

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 135

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggcta cgccttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggtgg tcggaagtat 180
 aaagagaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 136

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 136

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

<210> 137

<211> 321

<212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 137

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc tgcaactggg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa a                                             321
```

<210> 138

<211> 114

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 138

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Arg Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 139

<211> 342

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 139

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60

tcttgcaagg catctggcta cgccttcact tcgtttcttga tagagtgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggggg gaggaagtat 180

aaagagaagt tcagggggag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcgagttt 300

tttgactact ggggcccaagg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<400> 140

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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

10

<210> 141

<211> 321

<212> ADN

<213> Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 141

ES 2 566 343 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagt tgcggtctgg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 142

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 142

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

<210> 143

ES 2 566 343 T3

<211> 107
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 143

```
caggtgcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt      60
tcttgcaagg catctggcta ccgcttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggtag gacaaagtat      180
aaaaccaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaca aatccaagag cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt      300
tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct ca                          342
```

10 <210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 144

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 145

<211> 321

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 145

gacatccaga tgaccaggtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgca gggcgagtaa gagcattagc aatatacag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc ggtactacgg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 146

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 146

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

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

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 147

<211> 342

10 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 147

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tectgcaagg catctggeta ccgcttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatggggaacg agtaatccta ggactggtgg gacaaagtat 180
 aaagagaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgtctact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

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

<210> 149

<211> 321

<212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 149

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc ggtactacgg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgatc tggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagatdddg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa a                                          321
    
```

<210> 150

<211> 440

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 150

```

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

```

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

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

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

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 151

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 151

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Arg His Trp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 152

<211> 440

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 152

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

ES 2 566 343 T3

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Arg Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
 130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160

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

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

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

ES 2 566 343 T3

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

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

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 153

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

ES 2 566 343 T3

<400> 153

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| caggtgcagc | tggtgcagtc | tggggctgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | agtgaaggtt | 60 |
| tcctgcaagg | catctggcta | cgccttcaact | tcgttcttga | tagagtgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaacg | agtaatccta | ggactggtgg | tcggaagtat | 180 |
| aaagagaagt | tcaggggcag | agtcaccatt | accgcgaca | aatccacgag | cacagcctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gcgcgagttt | 300 |
| tttgactact | ggggccaagg | aaccacggtc | accgtctcct | cagcctccac | caagggccca | 360 |
| tcggtcttcc | cgctagcgcc | ctgctccagg | agcacctccg | agagcacagc | cgccctgggc | 420 |
| tgccctggca | aggactactt | cccogaaccg | gtgacggtgt | cgtggaactc | aggcgccctg | 480 |
| accagcgggc | tgcacacctt | ccgggtgtc | ctacagtcct | caggactota | ctccctcagc | 540 |
| agcgtggtga | ccgtgccctc | cagcagcttg | ggcacgaaga | cctacacctg | caacgtagat | 600 |
| cacaagccca | gcaacaccaa | ggtggacaag | agagttgagt | ccaaatatgg | tccccatgc | 660 |
| ccacctgcc | cagcacctga | ggccgcccgg | ggaccatcag | tcttctgtt | cccccaaaa | 720 |
| cccaaggaca | ctctcatgat | ctccccgacc | cctgaggtca | cgtgcgtggt | ggtggacgtg | 780 |
| agccaggaag | accccgaggt | ccagttcaac | tggtacgtgg | atggcgtgga | ggtgcataat | 840 |
| gccaagacaa | agccgcggga | ggagcagttc | aacagcacgt | accgtgtggt | cagcgtcctc | 900 |
| accgtcctgc | accaggactg | gctgaacggc | aaggagtaca | agtgcaaggt | ctccaacaaa | 960 |
| ggcctcccgt | cctccatcga | gaaaaccatc | tccaaagcca | aagggcagcc | ccgagagcca | 1020 |
| caggtgtaca | ccctgcccc | atcccaggag | gagatgacca | agaaccaggt | cagcctgacc | 1080 |
| tgccctggca | aaggcttcta | cccagcgac | atgcctgtg | agtgggaaag | caatgggcag | 1140 |
| ccggagaaca | actacaagac | cagcctccc | gtgctggact | ccgacggctc | cttcttctc | 1200 |
| tacagcaggc | taaccgtgga | caagagcagg | tggcaggagg | ggaatgtctt | ctcatgctcc | 1260 |
| gtgatgcatg | aggctctgca | caaccactac | acacagaaga | gcctctccct | gtctctgggt | 1320 |

<210> 154

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 154

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Leu His Trp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 155

<211> 642

<212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 155

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc tgcaactggg agtcccatca      180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagatdddg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc                          642
```

<210> 156

<211> 440

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 156

ES 2 566 343 T3

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

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Arg Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
 50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 157

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 157

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggcta cgccttcaact tcgttcttga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggggg gaggaagtat 180
 aaagagaagt tcagggggag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaaag aaccacggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 360
 tcggtcttcc cgctagcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc cgcctggggc 420
 tgcctggtea aggactactt ccccgaaacc gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctg 480
 accagcggcg tgcaacactt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 540
 agcgtggtga ccgtgcctc cagcagcttg ggcacgaaga cctacacctg caacgtagat 600
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagt ccaaataatg tcccccatgc 660
 ccaccctgcc cagcacctga ggccgccggg ggaccatcag tcttctgtt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg atggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agcccgggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960
 ggctccctg cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca 1020

 caggtgtaca ccctgcccc atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080
 tgcctggtea aaggcttcta cccagcgcac atcgccgtgg agtgggaaag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggaact ccgacggctc cttcttctc 1200
 tacagcaggc taacctgga caagagcagg tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acacagaaga gcctctccct gtctctgggt 1320

<210> 158

<211> 24

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 158

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Thr Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Gly Ser Lys Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 159

<211> 642

5 <212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 159

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagt tgcggtctgg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc                          642
    
```

<210> 160

<211> 440

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 160

```

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

ES 2 566 343 T3

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

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

Gly Thr Ser Asn Pro Arg Thr Gly Gly Thr Lys Tyr Lys Glu Lys Phe
50 55 60

Arg 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 Glu Phe Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

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

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

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

ES 2 566 343 T3

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

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

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 161

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

ES 2 566 343 T3

<400> 161

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| cagggtgcagc | tggtgcagtc | tggggetgag | gtgaagaagc | ctgggtcctc | agtgaaggtt | 60 |
| tcctgcaagg | catctggcta | ccgcttcaact | tcgttcttga | tagagtgggt | gcgacaggcc | 120 |
| cctggacaag | ggcttgagtg | gatgggaacg | agtaatccta | ggactggtgg | gacaaagtat | 180 |
| aaagagaagt | tcaggggcag | agtcaccatt | accgcgga | aatccacgag | cacagcctac | 240 |
| atggagctga | gcagcctgag | atctgaggac | acggccgtgt | attactgtgc | gcgcgagttt | 300 |
| tttgtctact | ggggccaagg | aaccacggtc | accgtctcct | cagcctccac | caagggccca | 360 |
| tcggtcttcc | cgctagcgcc | ctgctccagg | agcacctccg | agagcacagc | cgccctgggc | 420 |
| tgctgtgca | aggactactt | ccccgaaccg | gtgacgggtg | cgtggaactc | aggcgccctg | 480 |
| accagcggcg | tgcacacctt | cccggctgtc | ctacagtcct | caggactcta | ctccctcagc | 540 |
| agcgtggtga | ccgtgcctc | cagcagcttg | ggcacgaaga | cctacacctg | caacgtagat | 600 |
| cacaagccca | gcaacaccaa | ggtggacaag | agagttgagt | ccaatatgg | tccccatgc | 660 |
| ccacctgccc | cagcacctga | ggccgcccgg | ggaccatcag | tcttctgtt | cccccaaaa | 720 |
| cccaaggaca | ctctcatgat | ctcccggacc | cctgaggtca | cgtgcgtggt | ggtggacgtg | 780 |
| agccaggaag | accccgaggt | ccagttcaac | tggtacgtgg | atggcgtgga | ggtgcataat | 840 |
| gccaagacaa | agccgcggga | ggagcagttc | aacagcacgt | accgtgtggt | cagcgtcctc | 900 |
| accgtcctgc | accaggactg | gctgaacggc | aaggagtaca | agtgcaaggt | ctccaacaaa | 960 |
| ggcctcccgt | cctccatcga | gaaaaccatc | tccaaagcca | aagggcagcc | ccgagagcca | 1020 |
| caggtgtaca | ccctgcccc | atcccaggag | gagatgacca | agaaccaggt | cagcctgacc | 1080 |
| tgctgtgca | aaggcttcta | cccagcgcac | atcgccgtgg | agtgggaaag | caatgggcag | 1140 |
| ccggagaaca | actacaagac | cacgcctccc | gtgctggact | ccgacggctc | cttcttctc | 1200 |
| tacagcaggc | taaccgtgga | caagagcagg | tggcaggagg | ggaatgtctt | ctcatgctcc | 1260 |
| gtgatgcatg | aggctctgca | caaccactac | acacagaaga | gcctctccct | gtctctgggt | 1320 |

<210> 162

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 162

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 163

<211> 642

<212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 163

| | |
|--|-----|
| gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc | 60 |
| atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctgggatca gcagaaacca | 120 |
| gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc ggtactacgg agtcccatca | 180 |
| aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct | 240 |
| gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gtccggcgga | 300 |
| gggaccaagg tggagatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc | 360 |
| tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat | 420 |
| cccagagagg ccaāagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag | 480 |
| gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg | 540 |
| ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc | 600 |
| ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc | 642 |

<210> 164

<211> 440

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 164

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
 145 150 155 160

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

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

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
 210 215 220

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 245 250 255

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 305 310 315 320

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 325 330 335

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 355 360 365

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

ES 2 566 343 T3

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

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 165

<211> 1320

<212> ADN

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 165

ES 2 566 343 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggcta ccgcttcaact tegtctctga tagagtgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaacg agtaatccta ggactggtag gacaaagtat 180
 aaaaccaagt tcaggggcag agtcaccatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgagagttt 300
 tttgactact ggggccaagg aaccacggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 360
 tcggtcttcc cgctagcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc cgccctgggc 420
 tgccctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctctg 480
 accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 540
 agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacgaaga cctacacctg caacgtagat 600
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagt ccaaatatgg tccccatgc 660
 ccaccctgcc cagcacctga ggccgcccgg ggaccatcag tcttctgtt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggta cgtgcgtggt ggtggacgtg 780
 agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg atggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900
 accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa 960
 ggctcctcgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca 1020
 caggtgtaca cctgcccc atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

 tgccctggtca aaggcttcta ccccagcgac atgcccgtgg agtgggaaag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc ettcttctc 1200
 tacagcaggc taaccgtgga caagagcagg tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgctcc 1260
 gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acacagaaga gcctctcct gtctctgggt 1320

<210> 166

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 166

ES 2 566 343 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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30
 Thr Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 167

<211> 642

<212> ADN

ES 2 566 343 T3

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 167

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca gggcgagtaa gagcattagc aaatatacag cctggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gggccaagc ggtactacgg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagatTTTg caacttacta ttgtcaacaa cataatgaat acccgtacac gttcggcgga      300
gggaccaagg tggagatcaa acggactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag cacctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc                          642
    
```

<210> 168

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

```

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
1           5           10
    
```

15 <210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 169

```

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1           5           10
    
```

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> Sintético

<220>

10 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (10)..(10)

<223> Xaa es Leu o Thr

<400> 170

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Xaa Ala
1 5 10

15

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> Sintético

<220>

25 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Leu o Arg

<220>

30 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> Xaa es Ser, Tyr o Trp

<400> 171

ES 2 566 343 T3

Ala Gly Ser Lys Xaa His Xaa
1 5

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Gh o Phe

15 <400> 172

Xaa Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Ser o Ile

30 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa es Arg o Gly

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

5 <222> (12)..(12)

<223> Xaa es Lys o Asn

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

10 <222> (13)..(13)

<223> Xaa es Ser o Glu

<400> 173

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Xaa | Asn | Pro | Arg | Thr | Gly | Xaa | Thr | Lys | Tyr | Xaa | Xaa | Lys | Phe | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Gly

15 <210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

25 <222> (5)..(5)

<223> Xaa es Leu o Arg

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

30 <222> (6)..(6)

<223> Xaa es His, Arg, o Tyr

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

ES 2 566 343 T3

<222> (7)..(7)

<223> Xaa es Ser, Trp o Tyr

<400> 174

Ala Gly Ser Lys Xaa Xaa Xaa
1 5

5

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Sintético

<220>

15 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (3)..(3)

<223> Xaa es Ala o Arg

<400> 175

Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

20

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Sintético

<220>

30 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (8)..(8)

<223> Xaa es Gly o Arg

<220>

ES 2 566 343 T3

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (9)..(9)

<223> Xaa es Thr o Arg

5 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (13)..(13)

<223> Xaa es Glu, Thr o Ser

10 <400> 176

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ser | Asn | Pro | Arg | Thr | Gly | Xaa | Xaa | Lys | Tyr | Lys | Xaa | Lys | Phe | Arg |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |

Gly

<210> 177

<211> 7

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20

<400> 177

| | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Gly | Ser | Lys | Arg | His | Tyr |
| 1 | | | | 5 | | |

<210> 178

<211> 114

25 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 178

ES 2 566 343 T3

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

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

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

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

Arg 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 Glu Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 179

<211> 440

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 179

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

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

ES 2 566 343 T3

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 180

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 180

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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Gly Ser Lys Arg His Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 181

<211> 214

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

ES 2 566 343 T3

<223> Sintético

<400> 181

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 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr

ES 2 566 343 T3

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

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA

<222> (3)..(3)

5 <223> Xaa es Ala o Arg

<400> 182

Gly Tyr Xaa Phe Thr Ser Phe Leu Ile Glu
1 5 10

10 <210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 183

Ala Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser
1 5 10

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 184

Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser Val
1 5 10

<210> 185

25 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

ES 2 566 343 T3

Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser
1 5 10

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 186

Val Pro Glu Thr Ser Pro Ser Val
1 5

<210> 187

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser Val Pro Ile
1 5 10

15

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 188

Thr Ser Pro Glu Ser Val Pro Ile Ile Ser
1 5 10

<210> 189

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Ala Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro
1 5

ES 2 566 343 T3

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 190

Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu Ser
1 5

<210> 191

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Ala Asn Ile Val Pro Glu Thr Ser
1 5

15 <210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 192

Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro Glu
1 5

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<400> 193

ES 2 566 343 T3

Ile Val Pro Glu Thr Ser Pro
1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 194

Ile Gln Gly Glu Ser
1 5

<210> 195

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Ile Thr
1 5 10

15

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 196

Ile Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys
1 5 10

<210> 197

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

ES 2 566 343 T3

Gln Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile
1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 198

Gly Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro
1 5 10

10 <210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 199

Glu Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu
1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 200

Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Ile
1 5 10

<210> 201

25 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

ES 2 566 343 T3

Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Ile Thr
1 5 10

<210> 202

<211> 13

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 202

Ile Thr Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser
1 5 10

<210> 203

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser Ala
1 5 10

15

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 204

Ile Thr Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly
1 5 10

<210> 205

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

ES 2 566 343 T3

Thr Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser
1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 206

Thr Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn
1 5 10

<210> 207

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser
1 5 10

15

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 208

Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser Ala
1 5 10

<210> 209

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

ES 2 566 343 T3

Arg Asp Gly Trp Val Ser Tyr Tyr Asn Gln
1 5 10

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly
1 5

<210> 211

10 <211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn
1 5

15

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 212

Ile Thr Pro Thr Lys
1 5

<210> 213

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

ES 2 566 343 T3

Ser Ile Thr Pro Thr Lys Ile Pro Glu Ile
1 5 10

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Ile Tyr Met Ser Asn Gly Ser Asn Ser
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que comprende una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y HCDR3 que comprenden las secuencias de aminoácidos mostradas en:
- a) SEC ID N.^{os}: 37, 125, 22, 23, 110 y 19, respectivamente, o en
- 5 b) SEC ID N.^{os}: 37, 122, 22, 23, 110 y 19, respectivamente y se une a ferroportina 1 humana que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en SEC ID N.^o: 1.
2. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.^o: 136 y en la SEC ID N.^o: 134, respectivamente.
- 10 3. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.^o: 140 y en la SEC ID N.^o: 138, respectivamente.
4. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende
- 15 una cadena ligera y una cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.^o: 154 y en la SEC ID N.^o: 152, respectivamente.
5. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende una cadena ligera y una cadena pesada como se muestran en la SEC ID N.^o: 158 y en la SEC ID N.^o: 156, respectivamente.
6. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende dos polipéptidos de cadena ligera y dos polipéptidos de cadena pesada, en el que cada uno de los polipéptidos de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.^o: 154 y cada uno de los polipéptidos de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.^o: 152.
- 20 7. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende dos polipéptidos de cadena ligera y dos polipéptidos de cadena pesada y en el que cada uno de los polipéptidos de cadena ligera tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.^o: 158 y cada uno de los polipéptidos de cadena pesada tiene la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEC ID N.^o: 156.
- 25 8. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que inhibe la internalización inducida por hepcidina-25 y/o la degradación de ferroportina 1 humana.
9. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.
- 30 10. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento o prevención de anemia, anemia de cáncer, anemia de cáncer asociada con niveles elevados de hepcidina, o anemia de enfermedad crónica asociada con niveles elevados de hepcidina en un sujeto.
11. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el incremento de los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un sujeto.
- 35 12. Una composición farmacéutica, que comprende el anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un agente estimulante de la eritropoyesis u otro agente terapéutico, empleado convencionalmente para incrementar los niveles de hierro sérico, el recuento de reticulocitos, el recuento de eritrocitos, la hemoglobina, y/o el hematocrito en un sujeto.
- 40

**Mab
34A9**

- - FpnE3a: GGSPFEDIRSRFIQGESITPTKGC
- - 060719Z: GGSPFEDIRSRFIQGC
- 060719Y: GGIOGESITPTKIPEITTEGC
- 0708L4A: GGMPGSPLDLSVSPFEDGC
- 0708L4B: GGSPLDLSVSPFEDIRSGC
- - 0708L4C: GGEDIRSRFIQGESITGC
- - 0708L4D: GGRSRFIQGESITPTKGC

FIGURA 1

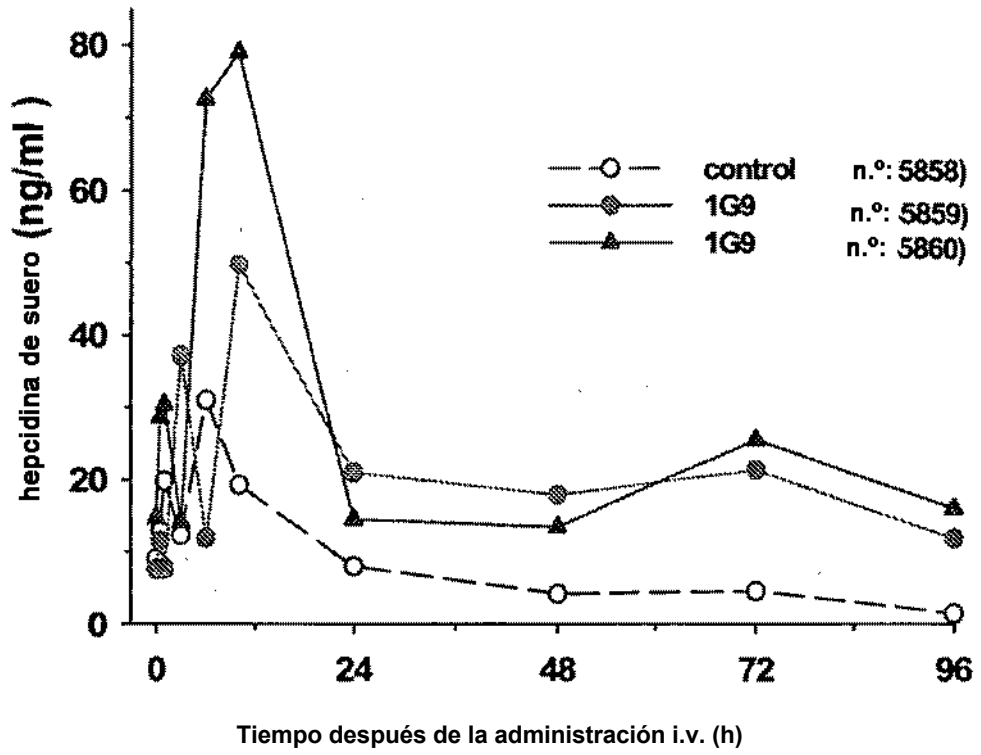


FIGURA 6

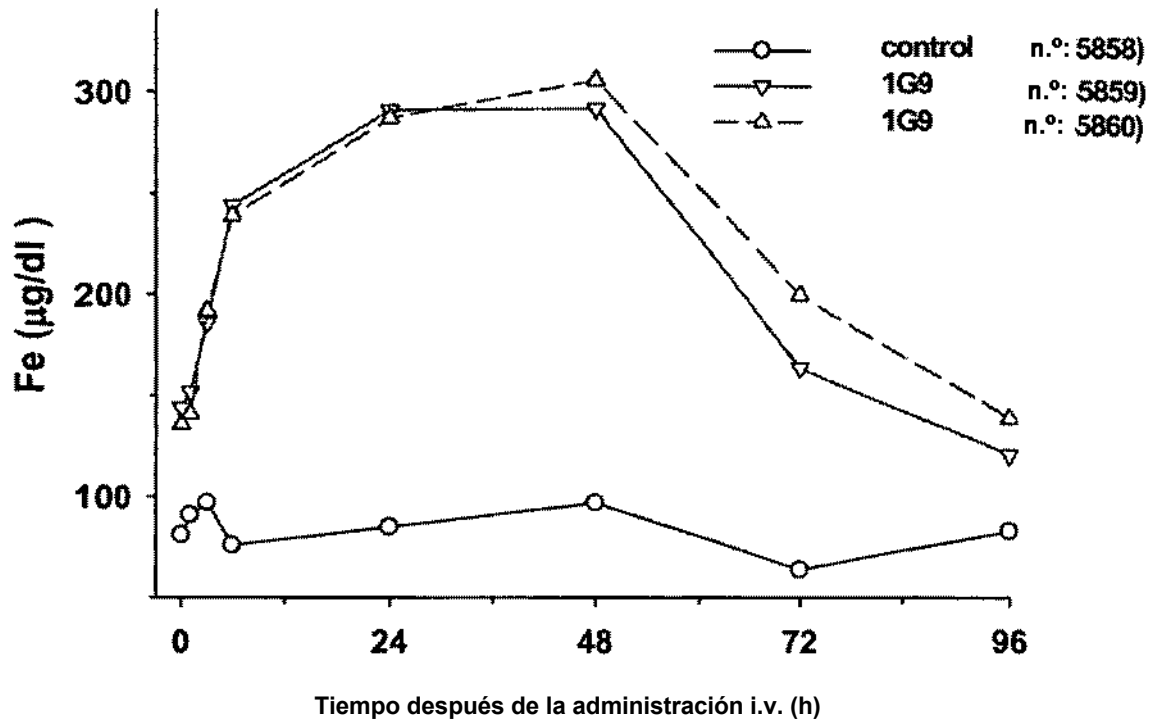


FIGURA 7

ES 2 566 343 T3

- 1 1F8
- 2 Combi11
- 3 Com11Gy
- 4 1B7
- 5 3D8
- 6 4A10-3
- 7 L2. 2-4
- 8 Consenso*

1 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYRFTSFLIEWVROAPGOGLEWMGT
 2A.....
 3A.....
 4
 5A.....
 6A.....
 7A.....
 8X₁.....

1 SNPRTGRTKYKTKFRGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREF
 2S.....
 3G.....S.....
 4G.....E.....
 5G.....E.....
 6GR.....E.....
 7GR.....E.....
 8X₂X₃.....X₄.....

1 FDYWGQGTTVTVSS (SEC ID N.º: 142)
 2 (SEC ID N.º: 130)
 3 (SEC ID N.º: 178)
 4 .V..... (SEC ID N.º: 146)
 5 (SEC ID N.º: 46)
 6 (SEC ID N.º: 134)
 7 (SEC ID N.º: 138)
 8 .X₅..... (SEC ID N.º: 56)

FIGURA 8

ES 2 566 343 T3

- 1 1F8
- 2 Combi11
- 3 Com11Gy
- 4 1B7
- 5 3D8
- 6 4A10-3
- 7 L2. 2-4
- 8 Consenso*

1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASKISKYTAWYQOKPGKAPKLLIYA
2
3
4
5
6
7
8

1 GSKRIYGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFATYYCQOHNEYPYTFGG
2 ... HW
3 ... H
4 ... Y
5 ... LHS
6 ... LHW
7 ... LRS
8 ... X₆X₇X₈

1 GTKVEIK (SEC ID N.º: 144)
2 (SEC ID N.º: 132)
3 (SEC ID N.º: 180)
4 (SEC ID N.º: 148)
5 (SEC ID N.º: 49)
6 (SEC ID N.º: 136)
7 (SEC ID N.º: 140)
8 (SEC ID N.º: 57)

*X₆ es L o R; X₇ es H, R o Y; y X₈ es S, W, o Y.

FIGURA 9

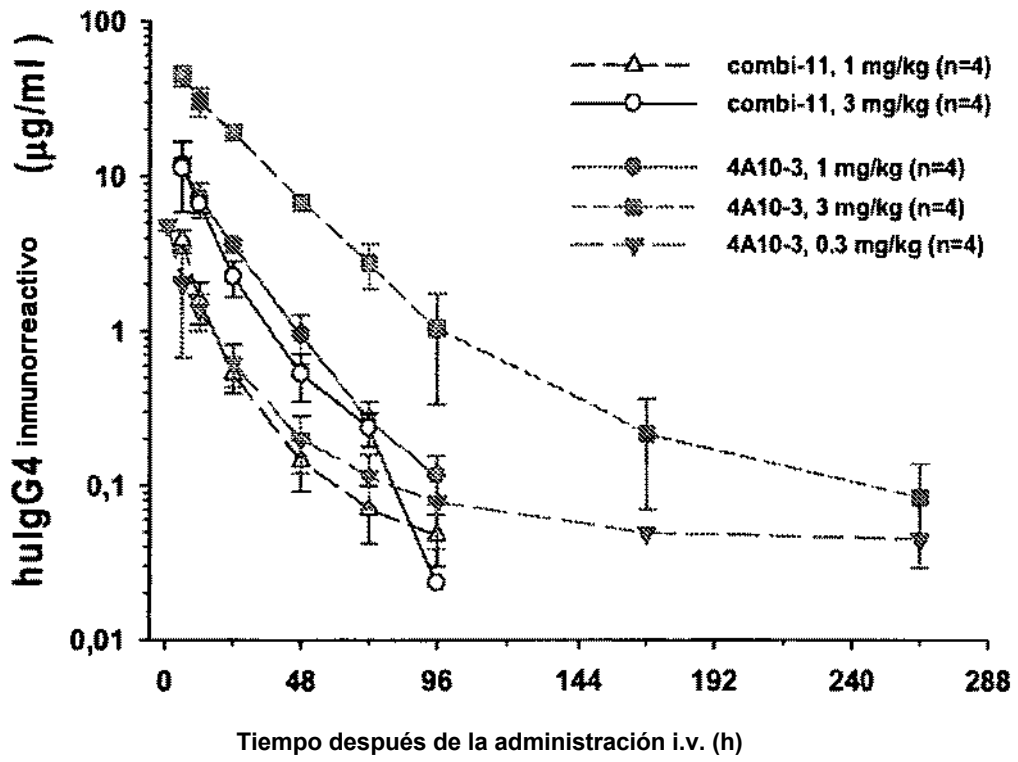


FIGURA 10

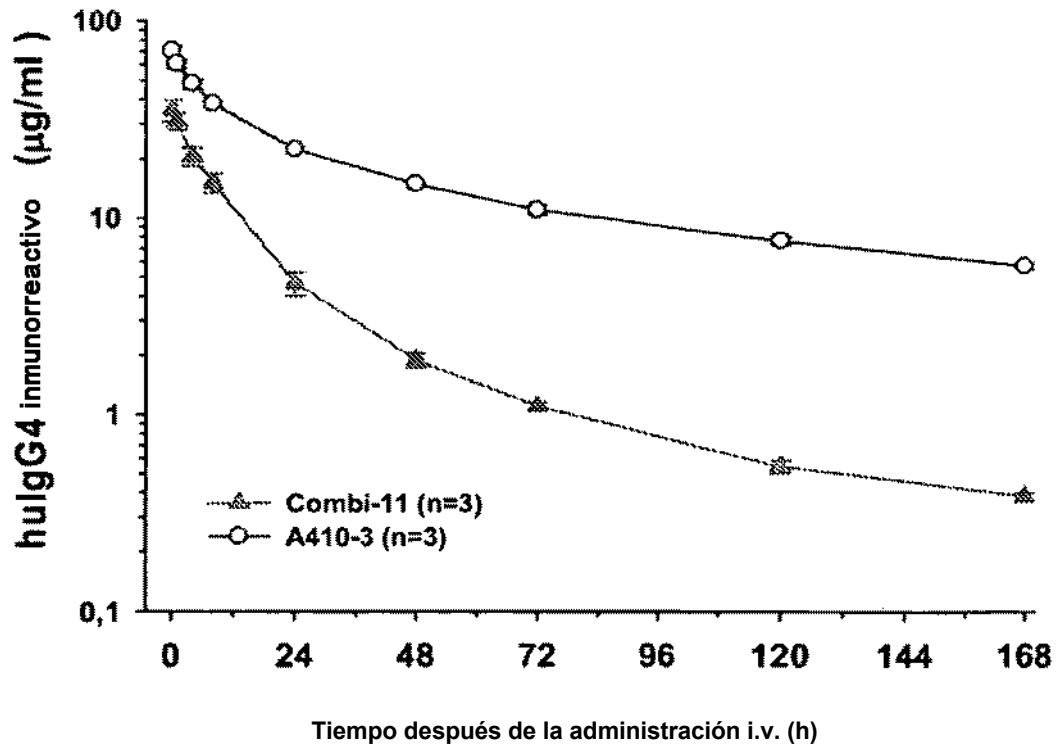


FIGURA 11