

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 513**

51 Int. Cl.:

C07K 16/30 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2008 E 08855189 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2215121**

54 Título: **Anticuerpos antimetastelina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

26.11.2007 US 4378 P

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

11.05.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KAHNERT, ANTJE;
LIGHT, DAVID;
SCHNEIDER, DOUG;
PARRY, RENATE;
SATOZAWA, NOBORU;
HEITNER HANSEN, TARA, RENEE;
STEIDL, STEFAN y
SCHUBERT, ULRIKE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 569 513 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 antimesotelina y usos de los mismos

La presente invención proporciona regiones de unión a antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión a antígeno que son específicas para el polipéptido mesotelina de 40 kDa unido a la membrana, que esta sobreexpresado en varios tumores, tales como tumores pancreáticos y ováricos, mesotelioma y células de cáncer de pulmón. En consecuencia, estos anticuerpos se pueden usar para tratar estos y otros trastornos y afecciones. Los anticuerpos de la invención también se pueden usar en el campo del diagnóstico, así como para investigaciones adicionales del papel de la mesotelina en la progresión de los trastornos asociados con cáncer. La invención también proporciona secuencias de ácido nucleico que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen las mismas, composiciones farmacéuticas y *kits* con instrucciones de uso.

Antecedentes de la invención

Se ha probado que los tratamientos basados en anticuerpos son muy eficaces en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluidos los tumores sólidos. Por ejemplo, HERCEPTIN® se ha usado con éxito para tratar el cáncer de mama. Crucial para el desarrollo de una terapia basada en anticuerpos con éxito es el aislamiento de anticuerpos contra proteínas de la superficie celular que se ha descubierto que se expresan de forma preferente sobre las células tumorales. El polipéptido precursor de la mesotelina es una proteína de superficie celular glicosilada anclada por glicofosfatidilinositol (GPI), que se escinde proteolíticamente en un polipéptido N-terminal secretado de 30 kDa y en un polipéptido C-terminal de 40 kDa, lo cual se produce, principalmente, en la forma unida a la membrana anclada por GPI (Chang, K. e I. Pastan, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., (1996) 93(1): 136), y que en el presente documento se denomina mesotelina. La mesotelina se expresa preferentemente en ciertas células tumorales, particularmente células de mesotelioma, células de tumores pancreáticos y células de carcinoma ovárico, mientras que su expresión es limitada en los tejidos normales, lo cual lo convierte en una diana ideal para las terapias tumorales (Argani, P. y col., Clin. Cancer Res. (2001) 7(12): 3862; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1):3937). La función de la mesotelina es desconocida y no se observaron anomalías reproductoras, hematológicas o anatómicas en ratones defectivos en la expresión del gen de la mesotelina (Bera, T.K. y I. Pastan, Mol. Cell. Biol. (2000) 20(8):2902).

Se ha propuesto una terapia dirigida basada en anticuerpos contra las células de cáncer que expresan mesotelina para el tratamiento del cáncer de pulmón, de ovarios y pancreático. Mab K1 fue el primer anticuerpo contra el polipéptido mesotelina unido a la membrana que se describió (Chang, K., y col., Int. J. Cancer, (1992) 50(3):373). Mab K1 se generó mediante inmunización de ratones. Debido a la baja afinidad y los bajos índices de internalización del anticuerpo, una inmunotoxina consistente en Mab K1 unida a una forma truncada químicamente modificada de la exotoxina A de *Pseudomonas* no se consideró adecuada para el desarrollo clínico (2000) 23(4):473; Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). Posteriormente se desarrollaron anticuerpos de cadena sencilla con mayores afinidades, incluido SS1-(dsFv)-PE38, que mostro actividad citotóxica de células tumorales *in vitro* (Hascan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2002) 8(11): 3520), además de potencia en un modelo murino de tumores humanos que expresan mesotelina (Fan, D., y col., Mol. Cancer Ther. (2002) 1(8): 595). Estos datos validan a la mesotelina como una diana adecuada para inmunoterapias de múltiples tipos de cáncer. No obstante, en los ensayos clínicos, SS1-(dsFv)-PE38 fue inmunogénico, lo que evitaba una segunda administración para la mayoría de los pacientes. Además, se ha demostrado que SS1-(dsFv)-PE38 tiene un aclaramiento en sangre rápido y se están publicando intentos para incrementar el peso molecular mediante pegilación de la proteína de fusión (Filpula, D., y col., Bioconjugate Chem. (2007) 18(3): 773).

MS-1, MS-2 y MS-3 son anticuerpos de unión a la mesotelina que provocan una actividad efectora inmunitaria en la superficie de la célula debido a su isotipo de la IgG1 humana y la internalizan en células que expresan mesotelina (documento WO 2006/099141 A2). En la actualidad se está investigando uno de estos anticuerpos, el anticuerpo IgG antimesotelina no conjugado MOR Ab 009 en un estudio clínico para determinar los efectos terapéuticos en el tratamiento del cáncer pancreático.

El valor predictivo de los modelos de cáncer en xenoinjertos murinos para determinar el resultado clínico de la terapia contra el cáncer con inmunotoxinas a menudo está limitado por una falta de reactividad cruzada de los anticuerpos terapéuticos con sus homólogos murinos, lo que conduce a una reducción de la unión inespecífica al tejido normal. Por otro lado, los anticuerpos Fv neutralizantes antirratón que se forman en pacientes que están siendo tratados con anticuerpos murinos o quiméricos pueden tener como resultado una toxicidad limitante de la dosis o disminución de la potencia terapéutica. Por tanto, para explotar completamente el potencial de la expresión específica de mesotelina en la terapia contra el cáncer, se requieren anticuerpos dirigidos que combinen las ventajas de incrementos de afinidades y reducción de los índices de disociación con un formato de cadena variable completamente humano y con reactividad cruzada con murinos.

Otra característica necesaria de los nuevos anticuerpos es la afinidad invariable por diferentes líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina en su superficie. La mesotelina es una proteína altamente variable que sufre digestión proteolítica postraducciona, así como glicosilación en múltiples sitios (Hassan, R., y col., Clin. Cancer Res. (2004) 10(12 Pt 1): 3937). La variabilidad se extiende al nivel transcripcional, ya que se han detectado tres variantes

diferentes de corte y empalme, aunque el transcrito variante 1 (NM_005823) parece representar la especie principal presente en las líneas de células tumorales analizadas hasta ahora (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4:19; Hellstrom, I., y col., Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. (2006) 15(5): 1014). Por tanto, los anticuerpos antimesotelina eficaces deben unirse a un epítipo presentado de forma invariable por las células tumorales de diferentes pacientes, con independencia de la variación individual incluidas, pero no limitándose a, las variaciones en los patrones de glucosilación, lo cual conduce a la expresión de diferentes formas de mesotelina.

Durante el procesamiento del presente caso se ha citado la siguiente bibliografía adicional: El documento US2006204506 describe anticuerpos antimesotelina. El documento WO2006124641 está relacionada con anticuerpos antimesotelina que son útiles para los ensayos inmunológicos. El documento US6809184 se dirige a anticuerpos antimesotelina, incluyendo moléculas Fv, con afinidad particularmente alta por la mesotelina y los inmunocombinados que los emplean. El documento WO9429451 describe anticuerpos humanizados. El documento WO2006130458 desvela anticuerpos dirigidos hacia CD20 y los usos de los mismos. Una publicación de ONDA MASANORI Y COL. se titula "Nuevos anticuerpos monoclonales frente a mesotelina, útiles para inmunohistoquímica, clasificación celular activada por fluorescencia, transferencia de Western y ELISA" (CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, EE.UU. vol. 11, n.º 16, 15 de agosto de 2005 (15-08-2005), páginas 5840-5846). Una publicación de HASSAN Y COL se titula "Inmunoterapia del cáncer dirigida a mesotelina" (EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, RU, vol. 44, n.º1, 22 de octubre de 2007 (22-10-2007), páginas 46-53). Una publicación de M. HO Y COL. tiene por título "Expresión de mesotelina en cáncer de pulmón humano" (CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 13, n.º. 5, 1 de marzo de 2007, páginas 1571-1575). Todas estas referencias guardan silencio con respecto al anticuerpo concreto tal como se reivindica en el presente documento.

En la presente documento se proporcionan anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a mesotelina con afinidad alta e invariable, se internalizan de forma eficaz y que, preferentemente, presentan reacciones cruzadas con la mesotelina de otras especies. También se proporcionan terapias para cáncer basadas en anticuerpos, en particular para tumores que expresan mesotelina, por ejemplo cáncer pancreático, ovárico o de pulmón, usando anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que facilitan la liberación de agentes terapéuticamente activos contra células cancerosas.

Resumen de la invención

Es un objetivo de la invención proporcionar anticuerpos humanos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que son altamente selectivos para la parte extracelular terminal de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina, y que pueden emplearse en procedimientos para la detección de expresión de mesotelina, la cual se asocia con estados de enfermedad tales como cáncer de páncreas, de ovarios y de pulmón, y en el tratamiento de dichos estados de enfermedad. Con estos fines, es un objeto de la invención proporcionar anticuerpos humanos aislados, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, que se unen específicamente a un epítipo presente en el polipéptido de la mesotelina (SEC ID N°:370), que es presentado invariablemente por las líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina y al cual se unen estos anticuerpos con afinidades comparables. La solución de estos objetivos y el ámbito de la presente invención se definen en las reivindicaciones. Tal como se usa en el presente documento, el término "presentación invariable" del epítipo se refiere a la presencia de un epítipo reconocido por un anticuerpo concreto en una amplia gama de líneas celulares tumorales que expresan mesotelina, las cuales expresan diferentes formas de mesotelina. Tal como se usa en el presente documento, diferentes "formas" de mesotelina incluyen, pero no se limitan a, diferentes glicofomas, diferentes isoformas o polipéptidos de mesotelina que sufren diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales. Tal como se usa en el presente documento, el término "afinidades comparables" se refiere a los valores de potencia semimaxima de los anticuerpos (CE₅₀) obtenidos mediante análisis de Scatchard de los datos de FACS de la unión del anticuerpo a las células que expresan diferentes formas de mesotelina, que no difieren en más de un factor 10 o, preferentemente, factor 5 o, incluso preferentemente, factor 2.

Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que sean seguros para administración humana.

Se desvelan en el presente documento anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada frente a la mesotelina de otras especies. Preferentemente, dicha otra especie es un roedor, tal como, por ejemplo, un ratón o una rata. Más preferentemente, los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, se unen a la mesotelina humana y presentan reactividad cruzada frente a la mesotelina murina.

Se desvelan en el presente documento anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se unen de forma invariable a diferentes líneas celulares que expresan mesotelina con afinidad comparable. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, las cuales expresan diferentes formas de mesotelina. La unión invariable de acuerdo con la presente invención puede deberse al hecho de que los anticuerpos, o fragmentos

de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, reconocen un epítipo de mesotelina que no está enmascarado por otro antígeno extracelular, tal como el antígeno canceroso 125 (CA125), que interacciona con la mesotelina.

5 Se desvelan en el presente documento anticuerpos, o variantes de los mismos, que se unen a diferentes células cancerosas o células tumorales que expresan mesotelina y provocan actividad efectora inmunitaria (p. ej., ADCC o DCD) contra células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o variantes de los mismos.

10 Es otro objetivo de la invención proporcionar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos, o variantes de los mismos, que se internalizan tras la unión a una célula que expresa mesotelina. Es también un objeto de la presente invención proporcionar procedimientos para tratar enfermedades mediante la liberación de fármacos citotóxicos o enzimas liberadoras de fármaco en células cancerosas que expresan mesotelina, mediante el uso de uno o más anticuerpos, o sus fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno o variantes de los mismos, de la invención.

15 Los anticuerpos que se desvelan en el presente documento podrían constituir una herramienta para el diagnóstico de afecciones malignas o displásicas en las que la expresión de mesotelina esta elevada en comparación con el tejido normal. Se proporcionan anticuerpos antimmesotelina conjugados con un marcador detectable. Los marcadores preferidos son un marcador radiactivo, una enzima, un cromóforo o un fluorescente.

20 La invención también está relacionada con polinucleótidos que codifican los anticuerpos de la invención, células que en expresan los anticuerpos de la invención, procedimientos para producir los anticuerpos de la invención, procedimientos para inhibir el crecimiento de células displásicas usando los anticuerpos y procedimientos para tratar y detectar cáncer usando los anticuerpos.

25 Se desvelan anticuerpos que se distinguen de Mab K1, SS1, MS-1, MS-2 y MS-3 en que a) se unen de forma invariable a la mesotelina b) presentan reactividad cruzada frente a la mesotelina murina c) se unen a la mesotelina con afinidades menores d) se internalizan de forma eficaz dentro las células que expresan mesotelina y e) contienen regiones variables humanas.

Estos y otros objetivos de la invención se describen más extensamente en el presente documento.

En un aspecto, la invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento funcional del anticuerpo, que contiene una región de unión a antígeno que es específica para un epítipo del polipéptido de mesotelina de 40 kDa.

30 Un anticuerpo o fragmento funcional del mismo desvelado en el presente documento puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región H-CDR3 representada en la SEC ID N°: 67-98; la región de unión a antígeno puede además incluir una región H-CDR2 representada en la SEC ID N°: 31-66; y la región de unión a antígeno puede incluir además una región H-CDR1 representada en la SEC ID N°: 1-30. Tal anticuerpo específico de mesotelina desvelado en el presente documento puede contener una región de unión a antígeno que contiene una región L-CDR3 representada en la SEC ID N°:160-197; la región de unión a antígeno puede además incluir una
35 región L-CDR1 representada en la SEC ID N°:99-128; y la región de unión a antígeno puede también contener una región L-CDR2 representada en la SEC ID N°:129-159.

40 Un anticuerpo de la invención puede ser una IgG (p. ej., IgG₁, mientras que un fragmento de anticuerpo puede ser un Fab o scFv, por ejemplo. En consecuencia, un fragmento de anticuerpo de la invención puede ser, o puede contener, una región de unión a antígeno que se comporta de uno o más formas como las que se describen en el presente documento.

45 La invención también está relacionada con secuencias de ácido nucleico aisladas, cada una de las cuales puede codificar una región de unión a antígeno de un anticuerpo humano o un fragmento funcional del mismo, que es específica para un epítipo de mesotelina. Dicha secuencia de ácido nucleico puede codificar una región variable de la cadena pesada de un anticuerpo e incluye una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°:284-326: o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones con rigurosidad elevada con la cadena complementaria de la SEC ID N°:284-326. El ácido nucleico podría codificar una región variable de la cadena ligera de un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo y puede contener una secuencia seleccionada del grupo constituido por las SEC ID N°:327-369, o una secuencia de ácido nucleico que hibrida en condiciones de rigurosidad elevada con la cadena complementaria de las SEC ID N°:327-369.

50 Los ácidos nucleicos de la invención son adecuados para la producción recombinante. Por tanto, la invención también se relaciona con vectores y células huésped que contienen una secuencia de ácido nucleico de la invención.

55 Las composiciones de la invención se pueden usar para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Por tanto, la invención incluye una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo (o fragmento funcional del anticuerpo) de la invención y un vehículo o excipiente del mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o afección asociado con presencia no deseada de células que expresan mesotelina. Dicho procedimiento contiene las etapas de administrar a un sujeto que lo necesite

una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la invención tal como se ha descrito o contemplado en el presente documento.

La invención también proporciona instrucciones para usar la biblioteca de anticuerpos para aislar uno o más miembros de dicha biblioteca que se une específicamente e invariablemente a la mesotelina.

5 Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la agrupación del epítipo del anticuerpo antimmesotelina mediante análisis de unión pareada Biacore. La unión competitiva de pares de anticuerpos se determinó mediante inmovilización de un anticuerpo en el chip sensor, la unión de la mesotelina soluble a este anticuerpo e, inmediatamente, la unión de un segundo anticuerpo a la mesotelina. Los pares de anticuerpos que reconocen los mismos epítipos o epítipos solapantes sobre la mesotelina no se pueden unir de forma simultánea. Se analizaron todas las combinaciones de pares de anticuerpos. Se muestran datos representativos para MF-T (A). El panel B representa las posiciones relativas de los epítipos de siete anticuerpos antimmesotelina, en las que la competencia se representa con círculos solapantes.

La figura 2 muestra formas diferentes de mesotelina reconocidas por los anticuerpos de los desvelados en el presente documento. 1. y 2.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos de células OVCAR-3; 3. y 4.: Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares CHO-A9; 5. Unión de MF-J a la mesotelina en extractos celulares NCI-H226; 6. Unión de MF-J a mesotelina desglucosilada recombinante; 7. Unión de MOR06635 a extractos celulares OVCAR-3; y 8. Unión de MOR06635 a extractos celulares NCI-H226.

La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina cuando está unido a una subpoblación de anticuerpos de mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se recubrieron con el anticuerpo de mesotelina representado. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se tituló de forma decreciente. Posteriormente, el CA125 se unió a una concentración constante. La detección se realizó con un anticuerpo anti-CA125 de ratón y un anticuerpo FAB antirratón marcado con una cola de azufre MSD.

La figura 4 proporciona datos sobre la internalización de anticuerpos antimmesotelina-125I en células CHO-A9 que expresan mesotelina. Internalización relativa de siete AcMo antimmesotelina, incluido el control positivo comercial K1, en ausencia (A) y en presencia (B) del segundo anticuerpo de estabilización. Los datos representativos usando MF-226 más el segundo anticuerpo, que muestran cantidades relativas del anticuerpo disociado, unido a la superficie e internalizado a 37 °C en el tiempo (C) se comparan con los obtenidos a la temperatura no permisiva de 0 °C (D).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de nuevos anticuerpos que son específicos de la mesotelina, o que tienen una elevada afinidad por ella, y pueden impartir un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos, que son humanos, se pueden usar en muchos contextos, que se describen de un modo más completo en el presente documento.

Definiciones

En el presente documento, un anticuerpo "humano" o un fragmento funcional del anticuerpo humano se define como uno que no es quimérico (p. ej., no "humanizado") y no procede de (por completo o en parte) una especie no humana. Un anticuerpo o fragmento funcional de anticuerpo humano, puede derivar de un humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. En el presente documento, un "anticuerpo humano sintético" se define como un anticuerpo que tiene una secuencia derivada, toda o en parte, por ordenador de secuencias sintéticas que se basan en los análisis de secuencias de anticuerpo humano conocidas. El diseño por ordenador de una secuencia de anticuerpo humano, o un fragmento de la misma, se puede conseguir mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias de anticuerpo humano o de fragmento de anticuerpo humano y la creación de una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos de ellas. Otro ejemplo de un anticuerpo o fragmento funcional de anticuerpo humano, es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpo de origen animal (es decir, estando dicha biblioteca basada en anticuerpos obtenidos de una fuente natural humana). Ejemplos de anticuerpos humanos incluyen anticuerpos HuCAL, tal como se describe en Knappik y col., J. Mol. Biol. (2000) 296:57 y la patente de EE.UU. N° 6.300.064.

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento funcional de anticuerpo humanizado, se define en el presente documento como uno que (i) deriva de una fuente no humana (p. ej., un ratón transgénico que porta un sistema inmunitario heterólogo), en el que el anticuerpo está basado en una secuencia de línea germinal humana; o (ii) es quimérico, en el que el dominio variable deriva de un origen no humano y el dominio constante deriva de un origen humano, o (iii) está injertado con CDR, en el que las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que una o más estructuras del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (en su caso) es de origen humano.

Tal como se usa en el presente documento, un anticuerpo "se une específicamente a" es "específico frente a/para" o "reconoce específicamente" un antígeno (en el presente documento, mesotelina) si dicho anticuerpo puede discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígeno(s) de referencia, ya que la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), "unión específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, tal como se ha determinado, por ejemplo, de acuerdo con uno de los procedimientos siguientes. Dichos procedimientos comprenden, pero no se limitan a, transferencias de Western, ELISA-, RIA-, ECL-, pruebas IRMA y análisis peptídicos. Por ejemplo se puede llevar a cabo un ensayo ELISA estándar. La puntuación puede llevarse a cabo mediante el desarrollo de un patrón de color (p. ej., anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano y bencidina de tetrametilo con peróxido de hidrógeno). La reacción en ciertos pocillos se puntúa mediante la densidad óptica, por ejemplo a 450 nm. El fondo típico (= reacción negativa) puede ser DO 0,1; la reacción positiva típica puede ser DO 1. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede ser de más de 10 veces. Normalmente, la determinación de la especificidad de unión se realiza usando, no un único antígeno de referencia sino un grupo de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tal como polvo de lecho, BSA, transferrina o similares.

No obstante, "unión específica" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre el antígeno diana y uno o más antígenos estrechamente relacionados, que se usan como puntos de referencia. Adicionalmente, "unión específica" puede referirse a la capacidad de un anticuerpo para discriminar entre partes diferentes de su antígeno diana, por ejemplo diferentes dominios o regiones de la mesotelina, tales como epítomos en la región del extremo N terminal o del extremo C terminal de la mesotelina, o entre uno o más restos de aminoácidos fundamentales o tiras de restos de aminoácidos de mesotelina.

Asimismo, tal como se usa en el presente documento, una "inmunoglobulina" (Ig) en el presente documento se define como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas) e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y sus fragmentos funcionales. Un "fragmento funcional" o "fragmento de anticuerpo de unión a antígeno" de un anticuerpo/inmunoglobulina del presente documento se define como un fragmento de un anticuerpo/inmunoglobulina (p. ej., una región variable de una IgG) que conserva la región de unión a antígeno. Normalmente, una "región de unión a antígeno" de un anticuerpo se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir las regiones CDR-1, -2 y/o -3; no obstante, las regiones "marco conservadas" variables también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionando un armazón para las CDR. Preferentemente, la "región de unión a antígeno" comprende al menos los restos de aminoácidos 4 a 103 de la región variable (VL) de la cadena ligera y 5 a 109 de la región variable de la cadena pesada (VH), más preferentemente los restos de aminoácidos 3 a 107 de VL y 4 a 111 de VH, y, particularmente preferidos, son las cadenas completas VL y VH (las posiciones de aminoácidos 1 a 109 de VL y 1 a 113 de VH; numeración de acuerdo con el documento WO 97/08320). Una clase preferida de inmunoglobulinas para usar en la presente invención es IgG. "Fragmentos funcionales" de la invención incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv; dímeros; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocatenario (scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos (C. A. K Borrebaeck, editor (1995) *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*, Oxford University Press; R. Kontermann & S. Diebel, editores (2001) *Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)*, Springer Verlag). Se entiende que un anticuerpo distinto a un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. El F(ab')₂ o Fab puede someterse a ingeniería para minimizar o eliminar completamente las interacciones disulfuro intermoleculares que se producen entre los dominios C_{H1} y C_L.

Un anticuerpo de la invención puede derivar de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se basa en secuencias de aminoácidos que se han diseñado por ordenador y codificados por ácidos nucleicos creados sintéticamente. El diseño por ordenador de una secuencia de anticuerpo se consigue mediante, por ejemplo, análisis de una base de datos de secuencias humanas y creando una secuencia polipeptídica con los datos obtenidos de ella. Procedimientos para diseñar y obtener secuencias creadas por ordenador se describen en, por ejemplo, Knappik y col., *J. Mol. Biol.* (2000) 296:57; Krebs y col., *J. Immunol. Methods.* (2001) 254:67; y la patente de EE.UU. N° 6.300.064 concedida a Knappik y col.

Tal como se usa en el presente documento, en el presente documento se definen "formas" diferentes de antígeno, por ejemplo mesotelina, como diferentes moléculas de proteínas resultantes de diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales, tales como, pero no limitadas a, diferencias en el corte y empalme del transcrito primario de mesotelina, diferencias en la glicosilación y diferencias en la escisión proteolítica postraduccional.

Tal como se usa en el presente documento, el término "unión invariable" de un anticuerpo concreto a la mesotelina se refiere a su capacidad para unirse a la mesotelina en un amplio abanico de líneas de células cancerosas que expresan mesotelina, las cuales expresan diferentes formas de mesotelina. Para los anticuerpos de unión invariable, los valores de CE50 determinados mediante titulación FACS en dos líneas de células cancerosas distintas podrían diferir en no más de 10 veces o, preferentemente, 5 veces, y más preferentemente entre 1 y 3 veces.

Tal como se usa en el presente documento, el término "epítomo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse de forma específica a una inmunoglobulina o receptor de células T. Los determinantes epitópicos normalmente constan de grupos de superficie químicamente activos de moléculas, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcar y normalmente tienen características estructurales tridimensionales, así como

características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen al mismo epítipo" si se demuestra que un anticuerpo compite con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

Anticuerpos de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos para inhibir el crecimiento de células de cáncer positivas a mesotelina y la progresión de la enfermedad neoplásica proporcionando anticuerpos antimmesotelina. Se proporcionan anticuerpos monoclonales humanos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno de los mismos y variantes de los anticuerpos y fragmentos, que se unen específicamente al dominio del extremo C terminal de 40 kDa del polipéptido precursor de la mesotelina (SEC ID N°:370), que en el presente documento se denomina "mesotelina".

Los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención están compuestos por una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada. Variantes de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno son moléculas en las que la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión al antígeno para la mesotelina se mantiene.

15 A lo largo del presente documento se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos de la invención: "MF-J", "MOR07265", "MOR06631", "MOR 06635", "MOR06669", "MOR07111", "MOR06640", "MOR06642", "MOR06643", "MF-226", "MOR06626", "MOR06638", "MF-A", "MOR06657", "MF-T", "MF1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF-252", "MF-257", "MF-423", "MF-427", "MF-428", MF-C", "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", "MF-S", "MF-V", "MF-W", y "MF-Y" MF-J representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 284 (ADN)/SEC ID N°: 198 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 327 (ADN)/SEC ID N°: 241 (proteína). MOR 07265 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 285 (ADN)/SEC ID N°: 199 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 328 (ADN)/SEC ID N°: 242 (proteína). MOR 06631 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 286 (ADN)/SEC ID N°: 200 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 329 (ADN)/SEC ID N°: 243 (proteína). MOR 06669 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 287 (ADN)/SEC ID N°: 201 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 330 (ADN)/SEC ID IT: 244 (proteína). MOR 07111 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 288 (ADN)/SEC ID N°: 202 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 331 (ADN)/SEC ID N°: 245 (proteína). MOR 06640 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 289 (ADN)/SEC ID N°: 203 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 332 (ADN)/SEC ID N°: 246 (proteína). MOR 06642 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 290 (ADN)/SEC ID N°: 204 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 333 (ADN)/SEC ID N°: 247 (proteína). MOR 06643 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 291 (ADN)/SEC ID N°: 205 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 334 (ADN)/SEC ID N°: 248 (proteína). MF-226 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 292 (ADN)/SEC ID N°: 206 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 335 (ADN)/SEC ID N°: 249 (proteína). MOR 06626 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 293 (ADN)/SEC ID N°: 207 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 336 (ADN)/SEC ID N°: 250 (proteína). MOR 06635 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 294 (ADN)/SEC ID N°: 208 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 337 (ADN)/SEC ID N°: 251 (proteína). MOR 06638 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 295 (ADN)/SEC ID N°: 209 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 338 (ADN)/SEC ID N°: 252 (proteína). MF-A representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 296 (ADN)/SEC ID N°: 210 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 339 (ADN)/SEC ID N°: 253 (proteína). MOR 06657 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 297 (ADN)/SEC ID N°: 211 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 340 (ADN)/SEC ID N°: 254 (proteína). MF-T representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 298 (ADN)/SEC ID N°: 212 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 341 (ADN)/SEC ID N°: 255 (proteína). MF-L representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 299 (ADN)/SEC ID N°: 213 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 342 (ADN)/SEC ID N°: 256 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 300 (ADN)/SEC ID N°: 214 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 343 (ADN)/SEC ID N°: 257 (proteína). MF-5 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 301 (ADN)/SEC ID N°: 215 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 344 (ADN)/SEC ID N°: 258 (proteína). MF-8 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 302 (ADN)/SEC ID N°: 216 (proteína) y una

región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 345 (ADN)/SEC ID N°: 259 (proteína). MF-24 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 303 (ADN)/SEC ID N°: 217 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 346 (ADN)/SEC ID N°: 260 (proteína). MF-25 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 304 (ADN)/SEC ID N°: 218 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 347 (ADN)/SEC ID N°: 261 (proteína). MF-27 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 305 (ADN)/SEC ID N°: 219 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 348 (ADN)/SEC ID N°: 262 (proteína). MF-73 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 306 (ADN)/SEC ID N°: 220 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 349 (ADN)/SEC ID N°: 263 (proteína). MF-78 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 307 (ADN)/SEC ID N°: 221 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 350 (ADN)/SEC ID N°: 264 (proteína). MF-84 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 308 (ADN)/SEC ID N°: 222 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 351 (ADN)/SEC ID N°: 265 (proteína). MF-101 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 309 (ADN)/SEC ID N°: 223 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 352 (ADN)/SEC ID N°: 266 (proteína). MF-230 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 310 (ADN)/SEC ID N°: 224 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 353 (ADN)/SEC ID N°: 267 (proteína). MF-236 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 311 (ADN)/SEC ID N°: 225 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 354 (ADN)/SEC ID N°: 268 (proteína). MF-252 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 312 (ADN)/SEC ID N°: 226 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 355 (ADN)/SEC ID N°: 269 (proteína). MF-275 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 313 (ADN)/SEC ID N°: 227 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 356 (ADN)/SEC ID N°: 270 (proteína). MF-423 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 314 (ADN)/SEC ID N°: 228 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 357 (ADN)/SEC ID N°: 271 (proteína). MF-427 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 315 (ADN)/SEC ID N°: 229 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 358 (ADN)/SEC ID N°: 272 (proteína). MF-428 representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 316 (ADN)/SEC ID N°: 230 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 359 (ADN)/SEC ID N°: 273 (proteína). MF-C representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 317 (ADN)/SEC ID N°: 231 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 360 (ADN)/SEC ID N°: 274 (proteína). MF-I representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 318 (ADN)/SEC ID N°: 232 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 361 (ADN)/SEC ID N°: 275 (proteína). MF-M representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 319 (ADN)/SEC ID N°: 233 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 362 (ADN)/SEC ID N°: 276 (proteína). MF-P representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 320 (ADN)/SEC ID N°: 234 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 363 (ADN)/SEC ID N°: 277 (proteína). MF-Q representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 321 (ADN)/SEC ID N°: 235 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 364 (ADN)/SEC ID N°: 278 (proteína). MF-S representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 322 (ADN)/SEC ID N°: 236 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 365 (ADN)/SEC ID N°: 279 (proteína). MF-U representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 323 (ADN)/SEC ID N°: 237 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 366 (ADN)/SEC ID N°: 280 (proteína). MF-V representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 324 (ADN)/SEC ID N°: 238 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 367 (ADN)/SEC ID N°: 281 (proteína). MF-W representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 325 (ADN)/SEC ID N°: 239 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 368 (ADN)/SEC ID N°: 282 (proteína). MF-Y representa un anticuerpo que tiene una región variable de la cadena pesada correspondiente a la SEC ID N°: 326 (ADN)/SEC ID N°: 240 (proteína) y una región variable de la cadena ligera correspondiente a la SEC ID N°: 369 (ADN)/SEC ID N°: 283 (proteína).

En un aspecto, la invención proporciona anticuerpos que se unen a epítomos de mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos está representada por la SEC ID N°: 370, que son distintos al epítomo de mesotelina reconocido por MabK1

En el presente documento se desvelan anticuerpos que se unen a uno o más aminoácidos de los epítomos de los anticuerpos MF-J o MF-T. En ciertos aspectos, dichos anticuerpos se unen a al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o al menos seis aminoácidos de los epítomos de los anticuerpos MF-J o MF-T. Los

anticuerpos de la presente invención se unen a uno o más aminoácidos del epítipo reconocido por el anticuerpo MF-T.

En otro aspecto, la invención proporciona anticuerpos que tienen una región de unión al antígeno que se puede unir específicamente, o que tiene una afinidad elevada por una o más regiones de la mesotelina, cuya secuencia de aminoácidos se representa por la SEC ID N°: 370. Se dice que un anticuerpo tiene una "afinidad elevada" por un antígeno si la medición de la afinidad es de al menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab). Un anticuerpo o región de unión a antígeno de la invención preferentemente puede unirse a la mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 100 nM, más preferentemente inferior a aproximadamente 60 nM, y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 30 nM. Son más preferidos los anticuerpos que se unen a la mesotelina con una afinidad inferior a aproximadamente 10 nM, y más preferentemente inferior a aproximadamente 3 nM. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo de la invención contra la mesotelina puede ser de aproximadamente 10,0 nM o 0,19 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab).

La tabla 1 proporciona un resumen de las constantes de disociación y los índices de disociación de anticuerpos representativos de la invención desvelados en el presente documento, determinadas mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) sobre mesotelina inmovilizada directamente.

Tabla 1: Constantes de disociación e índices de disociación monovalentes para mesotelina determinados para Fabs antimmesotelina mediante resonancia de plasmón superficial

Anticuerpo	K_D [M]	k_d [1/s]
MF-A	$1,9 \times 10^{-8}$	$7,9 \times 10^{-2}$
MOR06657	$9,5 \times 10^{-10}$	$5,5 \times 10^{-3}$
MF-J	$9,2 \times 10^{-9}$	$2,9 \times 10^{-3}$
MOR06631	9×10^{-11}	$1,4 \times 10^{-5}$
MOR06669	$2,4 \times 10^{-10}$	$8,1 \times 10^{-5}$
MOR06643	$3,6 \times 10^{-10}$	$2,8 \times 10^{-4}$
MF-226	$5,8 \times 10^{-8}$	$3,8 \times 10^{-2}$
MOR06626	$6,7 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-3}$
MOR06638	$1,6 \times 10^{-8}$	$6,3 \times 10^{-3}$

El formato de IgG1 se usó para la determinación de la afinidad basada en las células, determinado mediante clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) combinada con análisis de Scatchard y ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) con células vivas. La Tabla 2 indica la fuerza de unión de anticuerpos IgG representativos sobre células CHO-A9 que expresan mesotelina.

Tabla 2: Potencia de unión basada en células de anticuerpos antimmesotelina determinada mediante ELISA y FACS celular con células CHO-A9 que expresan mesotelina

Anticuerpo (IgG)	CE50	
	FACS [nM]	ELISA celular [nM]
MF-A	0,05	0,8
MF-J	0,11	3,9
MF-L	0,07	0,8
MF-T	0,27	1,5
MF-226	0,15	0,4

Generación de anticuerpos

5 Para aislar anticuerpos monoclonales humanos específicos de mesotelina y de alta afinidad se usó una biblioteca de despliegue en fagos de anticuerpos sintéticos (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1):57), mediante una combinación de inmunofijaciones de células enteras y de detección selectiva de proteínas y a través del desarrollo de herramientas específicas. Estas herramientas y procedimientos incluyen una línea celular recombinante que expresa mesotelina y el desarrollo de procedimientos de inmunofijación y ensayos de detección selectiva capaces de identificar anticuerpos que se unen, de forma preferencial, a la mesotelina desplegada en la superficie celular y que presentan reactividad cruzada frente a la mesotelina de otras especies.

10 Mediante una combinación de tres enfoques no convencionales en la tecnología de despliegue en fagos (PDT) se descubrieron anticuerpos frente al marcador de superficie celular del cáncer mesotelial, mesotelina. En primer lugar se construyó una línea celular recombinante que expresa el dominio de 40 kDa unido a la membrana de mesotelina mediante transfección estable de células CHO-K1 con un plásmido que codifica la parte del extremo C terminal anclada a GPI de la proteína (SEC ID: 371) para dar la línea celular CHO-A9. En segundo lugar, con esta última línea celular recombinante y con la línea de células de cáncer escamoso NCI-H226 se realizaron selecciones de superficie celular dobles alternantes. Se incluyó preadsorción con células CHO-K1 para evitar la selección de fragmentos Fab que se unen a epítomos de las células parentales. Se realizaron selecciones adicionales con mesotelina humana purificada recombinante y soluble (única fuente de "MF-24", "MF-25" y "MF-27") con mesotelina murina recombinante, con mesotelina desglucosilada purificada (única fuente de "MF-5" y "MF-8") y con mesotelina biotilada en fase soluble. En tercer lugar, se desarrollaron procedimientos de detección selectiva que permitieron la detección selectiva sucesiva de los resultados de los fagos obtenidos en el cribado sobre células NCI-H226 enteras así como con células CHO-A9. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos "MF-J", "MF-226", "MF-A", "MF-T", "MF-1", "MF-5", "MF-8", "MF-24", "MF-25", "MF-27", "MF-73", "MF-78", "MF-84", "MF-101", "MF-230", "MF-236", "MF252", "MF-275", "MF-423", "MF-427", "MF-428", "MF-C", "MF-I", "MF-L", "MF-M", "MF-P", "MF-Q", "MF-S", "MF-U", "MF-V", "MF-W" y "MF-Y".

25 Estos anticuerpos únicos se caracterizaron además mediante su afinidad de unión en dos ELISAS celulares, mediante unión BIAcore a mesotelina soluble, mediante su capacidad para reconocer diferentes epítomos sobre mesotelina soluble y mediante su capacidad para la reacción cruzada con la mesotelina murina evaluado mediante FACS e inmunotransferencia, y su capacidad para internalizarse en tres diferentes ensayos basados en células. Dos de los ensayos de internalización midieron de forma cuantitativa la internalización de anticuerpos antimmesotelina radiomarcados, bien en ausencia o bien en presencia de un anticuerpo secundario a la IgG humana. Este dato se usó para seleccionar cuatro anticuerpos para la maduración adicional de la afinidad. Con el fin de obtener anticuerpos con una sólida unión invariante a diferentes formas de mesotelina expresadas en diferentes líneas celulares cancerosas, para incrementar la reactividad cruzada de las especies y para incrementar adicionalmente la afinidad y disminuir las tasas de disociación se diseñó una estrategia para la maduración de la afinidad. La maduración de la afinidad se realizó con los anticuerpos 'MF-J', 'MF-226', 'MF-L' y 'MF-A'. La maduración de la afinidad incluyó la generación de nuevos repertorios de anticuerpos mediante el intercambio de H-CDR2, L-CDR3, o una combinación de las regiones H-CDR2 y L-CDR3 de los anticuerpos parentales. Se realizaron selecciones alternantes con las dos líneas celulares cancerosas que expresan mesotelina NCI-H226 y OVCAR-3, así como mesotelina humana biotilada y purificada y murina en solución usando perlas magnéticas. Se obtuvo mayor rigurosidad mediante la reducción gradual del antígeno y la extensión del procedimiento de lavado.

40 La detección selectiva se realizó, primero ordenando los aciertos por afinidad decreciente, determinada en perlas recubiertas con antígeno en solución, midiendo una serial electroquimioluminiscente en una estación de trabajo M-384 (BioVeris). Posteriormente, una selección resultante de aglutinantes de alta afinidad se sometió a detección selectiva con titulación de la solución al equilibrio (SET) (Haenel, C, y col., Anal. Biochem. (2005) 339(1): 182). Los mejores aglutinantes se sometieron a detección selectiva adicional mediante el análisis de la reactividad cruzada a la mesotelina murina, así como para la unión a la mesotelina en células NCI-H226 mediante FACS. La combinación de estos procedimientos específicos permitió el aislamiento de los anticuerpos únicos "MOR07265", "MOR06631", "MOR06635", "MOR06669", "MOR07111", "MOR06640", "MOR06642", "MOR06643", "MOR06626", "MOR06638" y "MOR06657".

50 Variantes peptídicas

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos una región determinante de la complementariedad (CRD) (hipervariable) y/o dominio/posición estructural (FR) (variable) alterados con respecto a una secuencia peptídica desvelada en el presente documento. Para ilustrar mejor este concepto a continuación se presenta una breve descripción de la estructura del anticuerpo.

55 Un anticuerpo está compuesto por dos cadenas peptídicas, cada una de las cuales contiene un (cadena ligera) o tres (cadena pesada) dominios constantes y una región variable (VL, VH), la última de las cuales esta, en cada caso, formada por cuatro regiones FR y tres CDR intercaladas. El sitio de unión a antígeno está formado por una o más CDR, aunque las regiones FR proporcionan la región marco conservada estructural de las CDR y, por tanto, desempeñan un papel importante en la unión al antígeno. Alterando uno o más restos de aminoácidos en una región CDR o FR, el experto generará de forma rutinaria secuencias de anticuerpos mutadas o diversificadas, que se

pueden someter a detección selectiva frente al antígeno, para, por ejemplo, nuevas o mejores propiedades.

Las tablas 3 (VH) y 4 (VL) delimitan las regiones CDR y FR para ciertos anticuerpos de los descritos en el presente documento y comparan aminoácidos en una posición dada entre sí y con las correspondientes secuencias de consenso o "génicas maestras" (tal como se describe en la patente de EE.UU. N° 6.300.064):

5 **Tabla 3: Secuencias de VH**

			← CDR1 →	← CDR2 →
	1			50
MF-226 HC	(1)	██████████	A V V ████ A T ████ GNY N ████ Q ████	I
MF-A HC	(1)	Q ████	S V V ████ A GT ████ SS YFS ████ Q ████	G
MF-T HC	(1)	██████████	██████████ S ████	I
MOR06640 HC	(1)	██████████	██████████ N ████ M ████	V
Consenso	(1)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	YWIGWVRQAPGKGLEWMI	
		← CDR2 →		← CDR3 →
	51			100
MF-226 HC	(51)	N HGGD ████ K AOK ████ R MTR T ████ MEL ████ RSE ████ V ████	WH	
MF-A HC	(51)	I KFGSAN ████ AOK ████ R I E T ████ MEL ████ RSE ████ V ████	RT	
MF-T HC	(51)	D G ████ R ████	-	
MOR06640 HC	(51)	M S ████ Y ████	Y	
Consenso	(51)	IMP DS TRYSPSFQGVII SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYCYARYG		
		← CDR3 →		
	101			121
MF-226 HC	(101)	███	IW--IF ████ Y ████	
MF-A HC	(101)	S-----	M ████ Y ████	
MF-T HC	(100)	QLYG	TYM ████ G ████	
MOR06640 HC	(101)	MY	GAL ████ V ████	
Consenso	(101)	HG YG	LD WQGTLTVSS	

Tabla 4: Secuencias VL

			← CDR1 →	← CDR2 →
	1			50
MF-226 HC	(1)	██████████	- P ████ A ████ V ████ S ████ NI ████ - S ████ Y ████ L ████ T ████	
MF-A HC	(1)	A ████	██████████ SI ████ T ████ T ████ DV ████ GY ████ Y ████ H ████ K ████ M ████	
MF-T HC	(1)	A ████	██████████ SI ████ T ████ T ████ DI ████ GY ████ S ████ H ████ K ████ M ████	
MOR06640 HC	(1)	S ████	TL ████ L ████ E ████ A ████ L ████ RA ████ Q ████ VRS--SRLA ████ K ████ Q ████ R ████	
Consenso	(1)	S	TL L E A L RA Q VRS--SRLA K Q R	
		← CDR2 →		← CDR3 →
	51			100
MF-226 HC	(49)	NDNQ ████	D ████ S ████ A ████ T ████ S ████	ST DRRTF S
MF-A HC	(50)	SV ████	SN ████ NT ████	A ████ GAWAHMSLG
MF-T HC	(49)	A ████	AT ████ A ████ G ████ DFT ████ S ████ EP ████ F ████ T ████	QQ YDFPP-
MOR06640 HC	(49)	A ████	AT ████ A ████ G ████ DFT ████ S ████ EP ████ F ████ V ████	QQ SHDPSG
Consenso	(51)	IYG SKRPSGVP	RFSGSKSGTTASLTISGLQAEADYCYC	Y S
		← CDR3 →		
	101			114
MF-226 HC	(99)	██████████	██████████	
MF-A HC	(100)	K ████	██████████	
MF-T HC	(98)	-T ████	Q ████ VEIKRT	
MOR06640 HC	(99)	-T ████	Q ████ VEIKRT	
Consenso	(101)	VFGG	GTKLTVLQ	

Se desvelan en el presente documento anticuerpos

-en los que la región HCDR1 se selecciona de las secuencias ID [todas las SEC ID respectivas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30.

5 -en los que la región HCDR2 se selecciona de las secuencias ID 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 o 66.

-en los que la región HCDR3 se selecciona de las secuencias ID 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 o 98.

-en los que la región LCDR1 se selecciona de las secuencias ID 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122,123,124,125,126, 127,102 o 128.

10 -en los que la región LCDR2 se selecciona de las secuencias ID 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159 o 155.

15 -en los que la región LCDR3 se selecciona de las secuencias ID 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,195, 196 o 197, o combinaciones de estas regiones CDR. Aspectos preferidos son anticuerpos: En los que las secuencias CDR se seleccionan a partir de la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones CDR mostradas en la tabla 7.

También se desvelan anticuerpos

20 - en los que VH se selecciona de las secuencias ID 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239 o 240,

- en los que VL se selecciona de las secuencias ID 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282 o 283,

25 Como en lo que antecede, aspectos preferidos para la serie MF-J tal como se muestra en la tabla 7 u otras combinaciones de las regiones VH y VL mostradas en la tabla 7.

30 El experto puede usar los datos de las tablas 3, 4 y 7 para diseñar variantes. Se prefiere construir las variantes modificando los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR; asimismo, una variante podría tener una o más regiones marco conservadas alteradas. Con referencia a una comparación de los nuevos anticuerpos entre sí, los restos candidatos que se pueden modificar incluyen, por ejemplo, los restos 3 o 45 de la variable ligera y, por ejemplo, los restos 16 o 43 de la región variable de las cadenas pesadas de MF-226 y MF-T, ya que estas son posiciones de variación de una con respecto a la otra, entre sí. También se pueden producir alteraciones en las regiones marco conservadas. Por ejemplo, un dominio FR peptídico podría alterarse cuando exista una desviación en un resto en comparación con una secuencia de línea germinal.

35 Con referencia a una comparación de los anticuerpos nuevos con la correspondiente secuencia consenso o "génica maestra", que se enumeran en Knappik y col., 2000, los restos candidatos que se pueden modificar incluyen, por ejemplo, restos 29 o 52 de la región variable de la cadena ligera de MF-T en comparación con VL λ 2 y, por ejemplo, los restos 43 o 57 de la región variable de la cadena pesada de MF-A en comparación con VH1A (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57). Como alternativa, el experto podría realizar el mismo análisis mediante comparación de las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con las secuencias conocidas de la misma clase de estos anticuerpos, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Knappik, A., y col. (2000) y la patente de EE.UU. 6.300.064 concedida a Knappik y col.

45 Además, se pueden obtener variantes usando un anticuerpo como punto de partida para optimización mediante diversificación de uno o más restos de aminoácidos en el anticuerpo, preferentemente restos de aminoácidos en una o más CDR, y mediante detección selectiva de la colección resultante de variantes de anticuerpos para variantes con propiedades mejoradas. Particularmente preferida es la diversificación de uno o más restos de aminoácidos en la CDR-3 de VL, CDR-3 de VH, CDR-1 de VL y/o CDR-2 de VH. La diversificación se puede realizar mediante la síntesis de una colección de moléculas de ADN usando tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B, Ge, L, Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G. y Moroney S.E. (1994) Trinucleotido-fosforamiditos: Reactivos ideales para la síntesis de oligonucleótidos mixtos para la mutagénesis aleatoria. Nucl. Acids Res. 22, 5600.).

Variantes conservadoras de aminoácidos

Se pueden fabricar variantes polipeptídicas que conserven la estructura molecular global de una secuencia peptídica del anticuerpo descrita en el presente documento. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, el experto reconocerá algunas sustituciones racionales. Se pueden realizar sustituciones de aminoácidos, es decir

"sustituciones conservadoras", por ejemplo sobre la base de la similitud en la polaridad, la carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza anfipática de los restos implicados.

Por ejemplo, (a) aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) aminoácidos polares neutros incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; (c) aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina; y (d) aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Normalmente, las sustituciones se pueden realizar dentro de los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina pueden sustituirse la una por la otra sobre la base de su capacidad para alterar las hélices α . De igual forma, ciertos aminoácidos, tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina, se encuentran con mayor frecuencia en hélice α , mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran con más frecuencia plegados en láminas β . Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina y prolina normalmente se encuentran en los giros. Pueden hacerse algunas sustituciones preferidas en los grupos siguientes: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L e I. Dado el código genético y las técnicas de ADN recombinante y sintético conocidos, el científico experto puede fabricar fácilmente ADN que codifique las variantes de aminoácidos conservadoras. En un ejemplo concreto la posición de aminoácido 3 en las SEC ID N°:199-205, 207-211 o 213-240 se puede cambiar de una Q a una E.

Moléculas de ADN de la invención

La presente invención también se refiere a moléculas de ADN que codifican un anticuerpo de la invención.

Las moléculas de ADN de la invención no se limitan a las secuencias desveladas en el presente documento, sino que también incluyen variantes de las mismas. Las variantes de ADN dentro de la invención pueden describirse por referencia a sus propiedades físicas en la hibridación. El experto reconocerá que se puede usar ADN para identificar su complementaria y, dado que el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, usando técnicas de hibridación de ácido nucleico. También se reconocerá que la hibridación se puede producir con una complementariedad inferior al 100 %. No obstante, dada una adecuada elección de condiciones, las técnicas de hibridación se pueden usar para diferenciar entre secuencias de ADN basadas en su relación estructural con una sonda concreta. Para obtener guías sobre estas condiciones véase Sambrook y col., 1989 (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, EE.UU.) y Ausubel y col., 1995 (Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., & Struhl, K. ed. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. New York: John Wiley and Sons).

La similitud estructura entre dos secuencias polinucleotídicas se pueden expresar como una función de la "rigurosidad" de las condiciones en las que las dos secuencias hibridarán entre sí. Tal como se usa en el presente documento, el término "rigurosidad" se refiere a la medida en la cual las condiciones no favorecen la hibridación. Las condiciones rigurosas son fuertemente desfavorables para la hibridación y solo las moléculas más relacionadas estructuralmente hibridarán entre sí en dichas condiciones. Por el contrario, las condiciones no rigurosas favorecen la hibridación de moléculas que muestran un menor grado de relación estructural. Por tanto, la rigurosidad de la hibridación se correlaciona directamente con las relaciones estructurales de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles en la correlación de la hibridación y la relación (en las que T_f es la temperatura de fusión de un híbrido de ácido nucleico):

a.

$$T_f = 69,3 + 0,41 (G+C)\%$$

b. La T_f de un ADN híbrido disminuye en 1 °C con cada incremento del 1 % en el número de pares de bases apareados incorrectamente.

c.

$$(T_f)_{\mu 2} - (T_f)_{\mu 1} = 18,5 \log_{10} \mu 2 / \mu 1$$

en la que $\mu 1$ y $\mu 2$ son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

La rigurosidad de la hibridación es una función de muchos factores, incluidos la concentración de ADN global, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que rompen los puentes de hidrogeno. Los factores que estimulan la hibridación incluyen concentraciones elevadas de ADN, fuerzas iónicas altas, temperaturas bajas, mayor tamaño de la sonda y la ausencia de agentes que rompen los puentes de hidrogeno. Normalmente, la hibridación se realiza en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. Normalmente, la rigurosidad se controla en esta etapa alterando la temperatura. Para una rigurosidad elevada, la temperatura normalmente esta entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen sondas oligonucleotídicas cortas (< 20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende SSC 6X, SDS al 0,5 %, solución de Denhardt 5X y 100 μ g de ADN portador inespecifico. Véase Ausubel E., sección 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchas condiciones también diferentes, aunque funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de relación es menor se

puede escoger una temperatura menor. Las temperaturas de unión de baja rigurosidad están entre aproximadamente 25 °C y 40 °C. La rigurosidad media está entre al menos aproximadamente 40 °C a menos de aproximadamente 65 °C. La rigurosidad alta es de, al menos, aproximadamente 65 °C.

5 En segundo lugar, el exceso de sonda se elimina mediante lavado. Es en esta fase en la que se suelen aplicar las condiciones más rigurosas. Por tanto, es esta etapa "de lavado" en la que es más importante determinar la relación mediante hibridación. Normalmente, las soluciones de lavado contienen concentraciones menores de sales. Un ejemplo de solución de rigurosidad media contiene SSC 2X y SDS al 0,1 %. Una solución de lavado de alta rigurosidad contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de aproximadamente SSC 0,2X, con una solución de rigurosidad preferida que contiene aproximadamente SSC 0,1 X. Las temperaturas asociadas con varias rigurosidades son las mismas que las comentadas en lo que antecede para la "unión". Asimismo, la solución de lavado normalmente se sustituye una serie de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones típicas de lavado de alta rigurosidad comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a 55 °C y tres veces durante 15 minutos a 60 °C.

Variantes funcionalmente equivalentes

15 Otra clase más de variantes de ADN dentro del alcance de la invención puede describirse con referencia al producto que codifican. Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan por el hecho de que codifican las mismas secuencias peptídicas que se encuentran en las SEC ID 248-369 debido a la degeneración del código genético.

20 Se ha reconocido que las variantes de las moléculas de ADN que se proporcionan en el presente documento se pueden construir de varias formas diferentes. Por ejemplo, se pueden construir como ADN completamente sintéticos. Los procedimientos de sintetizar de forma eficaz oligonucleótidos en el intervalo de 20 a aproximadamente 150 nucleótidos están ampliamente disponibles. Véase Ausubel y col., sección 2.11, suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos solapantes se pueden sintetizar y ensamblar de un modo comunicado por primera vez por Khorana y col., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971); véase también Ausubel y col., ant., Sección 8.2. Preferentemente, los ADN sintéticos se diseñan con sitios de restricción convenientes sometidos a ingeniería en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la donación en un vector adecuado.

25 Como se ha indicado, un procedimiento de generar variantes es comenzar con uno de los ADN desvelados en el presente documento y, después, realizar mutagénesis de sitio dirigido. Véase Ausubel y col., ant., sección 8, suplemento 37 (1997). En un procedimiento típico, un ADN diana se clona en un vehículo bacteriófago de ADN monocatenario. El ADN monocatenario se aísla e hibrida con un oligonucleótido que contiene la(s) alteraciones nucleotídicas deseadas. Se sintetiza la cadena complementaria y el fago de doble cadena se introduce en un huésped. Alguna de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, que se puede confirmar usando secuenciación de ADN. Además, están disponibles varios procedimientos que incrementan la probabilidad de que el fago de la progenie sea el mutante deseado. Estos procedimientos son bien conocidos para los expertos en el campo y hay *kit* comercialmente disponibles para generar dichos mutantes.

35 Construcciones y expresión de ADN recombinante

La presente invención además proporciona construcciones de ADN recombinante que comprenden una o más de las secuencias nucleotídicas de la presente invención. Las construcciones recombinantes se usan en relación con un vector, tal como un plásmido, fagémido, fago o vector vírico, en el que se inserta una molécula de ADN que codifica un anticuerpo.

40 El gen codificado puede producirse mediante técnicas descritas en Sambrook y col., 1989, y Ausubel y col., 1989. Como alternativa, las secuencias de ADN pueden sintetizarse químicamente usando, por ejemplo, sintetizadores. Véase, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. Las construcciones están comprendidas junto con vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o productos proteicos del(los) ADN codificado(s). El vector puede además comprender secuencias reguladoras, incluido un promotor ligado operablemente al marco de lectura abierto (ORF). El vector puede además comprender una secuencia marcadora seleccionable. Es posible que también se requieran señales específicas de iniciación y secretoras bacterianas para una traducción eficaz de las secuencias de codificación génica diana insertadas.

50 La presente invención proporciona además células huésped que contienen al menos uno de los ADN de la presente invención. La célula huésped puede ser prácticamente cualquier célula para la que estén disponibles vectores de expresión. Por ejemplo, puede ser una célula huésped eucariota superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción de la construcción recombinante en la célula huésped puede efectuarse mediante transfección mediante fosfato de calcio, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección con fagos.

Expresión bacteriana

Se construyen vectores de expresión útiles para uso bacteriano mediante la inserción de una secuencia de ADN

estructural que codifica una proteína deseada junto con señales adecuadas de iniciación y terminación de la traducción en fase de lectura operable con un promotor funcional. El vector comprenderá uno o más marcadores fenotípicos seleccionables y un origen de replicación para garantizar el mantenimiento del vector y, si se desea, para proporcionar la amplificación dentro del huésped. Entre los huéspedes procariotas adecuados se incluyen *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y varias especies de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces*, y *Staphylococcus*.

Los vectores bacterianos pueden ser por ejemplo, vectores basados en bacteriófagos, plásmidos o fagémidos. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen de replicación bacteriano derivado de plásmidos disponibles comercialmente que normalmente contienen elementos del bien conocido vector de donación pBR322 (ATCC 37017). Tras la transformación de una cepa huésped adecuada y el crecimiento de la cepa huésped hasta una densidad celular adecuada, el promotor seleccionado de desreprime/induce mediante medios adecuados (p. ej., cambio de temperatura o inducción química) y las células se cultivan durante un periodo adicional. Normalmente las células se recogen mediante centrifugación, se rompen por medios físicos o químicos y el extracto bruto resultante se conserva para su posterior purificación.

En los sistemas bacterianos, de forma ventajosa se pueden seleccionar una serie de vectores de expresión en función del uso previsto para la proteína que se exprese. Por ejemplo, cuando se ha de producir una gran cantidad de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o para la detección selectiva en bibliotecas peptídicas, pueden ser deseables, por ejemplo, vectores que dirijan la expresión de niveles elevados de productos proteicos de fusión que se purifiquen fácilmente.

Procedimientos terapéuticos

Los procedimientos terapéuticos implican administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado por la invención. En el presente documento, una cantidad "terapéuticamente eficaz" se define como la cantidad de un anticuerpo que es suficiente cantidad para eliminar las células positivas a mesotelina en un área tratada de un sujeto, bien en forma de monodosis o de acuerdo con un régimen de dosis múltiples, solo o en combinación con otros agentes, la cual produce el alivio de una afección adversa, y que, además, dicha cantidad es toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano (p. ej. conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Un anticuerpo de la invención podría administrarse de forma conjunta con medicamentos conocidos y, en algunos casos, el anticuerpo podría estar modificado. Por ejemplo, un anticuerpo podría estar conjugado con una inmunotoxina o radioisótopo para, potencialmente, aumentar adicionalmente la eficacia.

Los anticuerpos de la invención se pueden usar como herramienta terapéutica o diagnóstica en diversas situaciones en las que, de forma no deseada, se expresa o se encuentra mesotelina. Los trastornos y afecciones particularmente adecuados para tratamiento con un anticuerpo de las invenciones son cáncer pancreático, cáncer de ovarios, mesotelioma y cáncer de pulmón.

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de un modo convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Un anticuerpo de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, que puede variar en función del tipo de trastorno que se esté tratando. Las posibles vías de administración incluyen las vías parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, o subcutánea), intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para tratamiento inmunosupresor local, administración intralesional. Además, un anticuerpo de la invención podría administrarse mediante infusión en pulsos con, por ejemplo, dosis decrecientes del anticuerpo. Preferentemente, la dosis se administra mediante inyecciones, más preferentemente inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad que se va a administrar dependerá de diversos factores, tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo, si se administran otros fármacos. El experto en la técnica reconocerá que la vía de administración variara dependiendo del trastorno o afección que se vaya a tratar.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del nuevo polipéptido, de acuerdo con esta invención, dependerá en gran medida de las características concretas del paciente, la vía de administración y la naturaleza del trastorno que se esté tratando. Guías generales se pueden encontrar en, por ejemplo, las publicaciones de la Conferencia Internacional sobre Armonización y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 y 28, pág. 484-528 (18ª ed., Alfonso R. Gennaro, Ed., Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como toxicidad y eficacia del medicamento. La toxicidad se puede determinar usando procedimientos bien conocidos en la técnica y encontrados en las referencias anteriores. La eficacia se puede determinar utilizando las mismas guías junto con los procedimientos descritos más adelante en los ejemplos.

Procedimientos diagnósticos

Los anticuerpos frente a la mesotelina se pueden usar para detectar la presencia de tumores que expresan mesotelina. La presencia de células que contienen mesotelina dentro de diversas muestras biológicas, incluidas

suero, próstata y otras muestras de biopsia tisular, puede detectarse con anticuerpos frente a mesotelina. Además, los anticuerpos frente a mesotelina se pueden usar en diversas metodologías de imagen, tales como inmunoescintigrafía con un anticuerpo conjugado con ^{99m}Tc (u otro isótopo). Por ejemplo, un protocolo de imagen similar al recientemente descrito usando anticuerpos anti-PSMA conjugados con ^{111}In se puede usar para detectar carcinomas pancreáticos u ováricos (Sodee y col., Clin. Nuc. Med. 21: 759-766, 1997). Otro procedimiento de detección que se puede usar es la tomografía de emisión de positrones (véase Herzog y col., J. Nucl. Med. 34:2222-2226, 1993).

Composiciones farmacéuticas y administración

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden comprender anticuerpos frente a mesotelina, solos o en combinación con al menos otro agente, tal como un compuesto estabilizante, que puede administrarse en cualquier vehículo farmacéutico estéril biocompatible, incluidos, pero no limitándose a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa y agua. Cualquiera de estas moléculas se puede administrar a un paciente en monoterapia o en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas, en composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con excipiente(s) o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización de la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable es farmacéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere a la administración de composiciones farmacéuticas. Dicha administración se consigue por vía oral o parenteral. Entre los procedimientos de administración parenteral se incluye la administración tópica, intrarterial (directamente en el tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal o intranasal. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Otros detalles sobre las técnicas de formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica con posologías adecuadas para la administración oral. Dichos vehículos permiten formular las composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos, píldoras, grageas, capsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión por el paciente.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante combinación de compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Excipientes adecuados son cargas de hidratos de carbono o de proteínas, tales como azúcares, incluidos lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; y gomas, incluidas arábica y de tragacanto; y proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados, tales como soluciones de azúcar concentrado, que también pueden contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para la identificación de productos o para caracterizar la cantidad de compuesto activo, es decir dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen capsulas duras fabricadas de gelatina, así como capsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un revestimiento tal como glicerol o sorbitol. Las capsulas duras pueden contener ingredientes activos mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos. Para la inyección, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina fisiológica tamponada. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa sódica, sorbitol o dextrano. Adicionalmente, las suspensiones de los componentes activos pueden prepararse como suspensiones oleosas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir que la preparación de soluciones de alta concentración.

Para la administración tópica o nasal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para atravesar la barrera particular. Dichos penetrantes son, por lo general, conocidos en la técnica.

Kits

La divulgación se relaciona, además con paquetes y kits farmacéuticos que comprenden uno o más envases llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones de la invención mencionadas en lo que antecede. Asociados con dichos contenedores puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, que refleje la aprobación por parte de la agencia, de la fabricación, uso o venta del producto para su administración en seres humanos.

En otra forma de realización, los kits pueden contener secuencias de ADN que codifican los anticuerpos. Preferentemente, las secuencias de ADN que codifican estos anticuerpos se proporcionan en un plásmido adecuado para la transfección y expresión en una célula huésped. El plásmido puede contener un promotor (a menudo un promotor inducible) para regular la expresión del ADN en la célula huésped. El plásmido puede también contener sitios de restricción adecuados para facilitar la inserción de otras secuencias de ADN en el plásmido para producir diversos anticuerpos. Los plásmidos pueden también contener otros numerosos elementos para facilitar la clonación y la expresión de las proteínas codificadas. Dichos elementos son bien conocidos para el experto en la técnica e incluyen, por ejemplo, marcadores seleccionables, codones de iniciación, codones de terminación y similares.

Fabricación y almacenamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse de un modo conocido en la técnica, por ejemplo por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, trituración, emulsión, encapsulación, inmovilización o liofilización.

La composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de una sal y se puede formar con ácidos, incluidos, pero no limitándose a, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que son las correspondientes formas de base libre. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa 0,1 %-2 %, manitol 2 %-7 % a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5 que se combina con tampón antes de usar.

Después de que se han preparado las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en un vehículo aceptable, pueden introducirse en un contenedor adecuado y etiquetarse para el tratamiento de una afección para la que están indicadas. Para la administración de anticuerpos frente a mesotelina, dicho etiquetado incluiría cantidad, frecuencia y procedimiento de administración.

Dosis terapéuticamente eficaz

Composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el propósito previsto, es decir el tratamiento de un estado de enfermedad concreto que se caracteriza por la expresión de mesotelina. La determinación de una dosis eficaz entra bien en de la capacidad de los expertos en la técnica.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente, bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo células neoplasias, o en modelos animales, normalmente ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también se usa para alcanzar un intervalo de concentración y vía de administración deseados. Tal información se puede usar después para determinar dosis y vías de administración útiles en seres humanos.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de proteína o sus anticuerpos, antagonistas o inhibidores que mejoran los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad de dichos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse en forma del cociente DE_{50}/DL_{50} . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben índices terapéuticos grandes. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se usan en la formulación de un intervalo de dosificación para uso humano. La dosificación de dichos compuestos reside, preferentemente, dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

El médico individual escoge la dosificación exacta según el paciente que va a tratar. La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del resto activo o para mantener el efecto deseado. Entre los factores adicionales que se pueden tener en cuenta se incluyen la gravedad de la enfermedad, por ejemplo el tamaño y la localización del tumor; la edad, el peso y el sexo del paciente, la dieta, la hora y la frecuencia de administración, la(s) combinaciones de fármacos, las sensibilidades de la reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada podrían administrarse cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y el índice de aclaramiento de la formulación concreta.

Las cantidades de dosificación normales varían de 0,1 a 100.000 microgramos, hasta una dosis total de aproximadamente 1 g, en función de la vía de administración. En la bibliografía se proporcionan guías en cuanto a dosificaciones y procedimientos de liberación. Véanse las patentes de EE.UU. n° 4.657.760; 5.206.344; o 5.225.212. Los expertos en la técnica emplearán diferentes formulaciones para polinucleótidos y para proteínas o sus inhibidores. De forma similar, la liberación de polinucleótidos o polipéptidos será específica de células, afecciones, localización etc. concretas. Actividades específicas preferidas para un anticuerpo radiomarcado pueden variar de 0,1 a 10 mCi/mg de proteína (Riva y col., Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong y col., Clin. Cancer Res. 6:3855-3863,2000; Wagner y col., J. Nuclear Med. 43:267-272,2002).

La presente invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes.

- 10 Todos los ejemplos se llevaron a cabo usando técnicas estándares, que son bien conocidas y de rutina para los expertos en la técnica, a menos que se describa con detalle de otro modo. Las técnicas de biología molecular habituales de los ejemplos siguientes se pueden llevar a cabo tal como se describe en los manuales estándares de laboratorio, tales como Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

15 Ejemplos

Ejemplo 1: Generación de anticuerpos a partir de bibliotecas HuCAL

Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra mesotelina se realizaron selecciones con la biblioteca de presentación en fagos MorphoSys HuCAL GOLD. HuCAL GOLD® es una biblioteca de Fab basada en el concepto HuCAL® (Knappik, A., y col., J. Mol. Biol. (2000) 296(1): 57; Krebs, B., y col., J. Immunol. Methods. (2001) 254(1-2): 67) en el que están diversificadas las seis CDR y que emplea la tecnología CysDisplay™ para ligar fragmentos Fab a la superficie del fago (Lohning, 2001; documento WO 01/05950).

A. Rescate en fagémido, amplificación en fago y purificación

La biblioteca de fagémidos HuCAL GOLD® se amplificó en TY 2 x medio que contiene 34 µg/ml de cloranfenicol y 1 % de glucosa (TY-CG 2X). Después de la infección con fagos colaboradores (VCSM13) a una DO600 de 0,5 (30 minutos a 37 °C sin agitación; 30 minutos a 37 °C con agitación a 250 rpm), las células se centrifugaron (4120 g; 5 minutos; 4 °C), se resuspendieron en TY 2X / 34 µg/ml de cloranfenicol/50 µg/ml de kanamicina y se cultivaron durante toda la noche a 22 °C. Los fagos se precipitaron con PEG en el sobrenadante, se resuspendieron en PBS/glicerol al 20 % y se almacenaron a -80 °C. La amplificación de los fagos entre dos ciclos de detección selectiva se realizó del siguiente modo: Las células TG1 de fase semilogarítmica se infectaron con los fagos eluidos y se sembraron en placas de agar LB suplementado con 1 % de glucosa y 34 µg/ml de cloranfenicol (LB-CG). Después de incubar durante la noche a 30 °C, se rasparon las colonias, se ajustó a una DO600 de 0,5 y se añadieron fagos colaboradores tal como se ha descrito en lo que antecede.

B. Detección selectiva con HuCAL GOLD®

Para las selecciones HuCAL GOLD® los anticuerpos-fagos se dividieron en tres grupos correspondientes a diferentes genes maestros de VH (grupo 1: VH1/5λκ, grupo 2: VH3λκ, grupo 3: VH2/4/6λκ). Estos grupos se preabsorbieron individualmente en células CHO-K1 negativas para mesotelina para la eliminación de los fagos con anticuerpos irrelevantes y después se sometieron a 3 ciclos alternantes de detección específica con células enteras en CHO-A9 que expresan mesotelina y células NCI-H226, seguida por elución por pH. Por último, los restantes fagos con anticuerpos se usaron para infectar las células TG1 de *E. coli*. Tras la centrifugación, el sedimento bacteriano se resuspendió en medio TY 2X, se sembró en placas de agar y se incubó durante la noche a 30 °C. Los clones seleccionados se rasparon de las placas y los fagos se rescataron y amplificaron. El segundo y el tercer ciclo de selecciones se realizaron como el inicial.

Los insertos que codifican Fab de los fagos HuCAL GOLD® seleccionados se subclonaron en el vector de expresión pMORF@x9 Fab FS (Rauchenberger, R., y col., J. Biol. Chem. (2003) 278(40): 38194) para facilitar la expresión rápida de Fab soluble. El ADN de los clones seleccionados se digirió con XbaI y EcoRI, cortando de este modo el inserto que codifica Fab (ompA-VLCL y phoA-Fd) y se clonó en el vector cortado con XbaI/EcoRI pMORF@x9_Fab_FS. Los Fab expresados en este vector portan dos marcas en el extremo C terminal(FLAG™ y Strep-tag® II) para detección y purificación.

50 C. Maduración de la afinidad. Maduración de la afinidad de Fab seleccionados mediante intercambio escalonado de casetes de CDR

Para incrementar la afinidad y la actividad biológica de fragmentos de anticuerpos seleccionados (MF-L, MF-A, MF-J, MF-T y MF-226), las regiones L-CDR3 y H-CDR2 se optimizaron en paralelo mediante mutagénesis con casete usando mutagénesis dirigida por trinucleótido Virnekäs y col., Nucleic Acids Res. 22(25): 5600-7), mientras se mantenían constantes las regiones marco conservadas (documento WO2006122797). Para la selección de fragmentos Fab de alta afinidad presentados en los fagos se realizaron detecciones selectivas, bien con mesotelina recombinante biotinilada purificada (mesotelina humana o murina) o directamente en líneas celulares que expresan

mesotelina (NCI-H226 u OVCAR-3). Combinaciones de estas diferentes estrategias de inmunofijación también se aplicaron a lo largo de los tres ciclos de detección selectiva que se realizaron.

Ejemplo 2: Agrupación de epítomos

Se realizaron experimentos de agrupación de epítomos usando Biacore mediante monitorización de la unión simultánea de pares de anticuerpos antimesotelina con mesotelina inmovilizada. En pocas palabras, el primer anticuerpo se inmovilizó covalentemente sobre el chip sensor a través de acoplamiento con amina primaria usando -hidroxisuccinamida (NHC) y N-etil-N'-dimetilaminopropil carbodiimida (EDC). A continuación, los sitios de unión sobre la superficie no ocupados se bloquearon con etanolamida. La mesotelina soluble se capturó sobre la superficie a través del anticuerpo inmovilizado, por tanto, el epítomo del anticuerpo de captura queda bloqueado para todas las moléculas de mesotelina unidas. Inmediatamente se pasó un segundo anticuerpo sobre la superficie para su unión con la mesotelina inmovilizada. Dos anticuerpos que reconocen el mismo epítomo, o epítomos solapantes, no se pueden unir a la mesotelina, mientras que los anticuerpos con distintos epítomos sí se pueden unir. La superficie del anticuerpo se regeneró con glicina, pH 2,8, para eliminar las proteínas unidas y, después, se repitió el proceso con otros anticuerpos. Se analizaron todas las combinaciones de siete anticuerpos. En la figura 1A se muestran los resultados representativos usando MF-T y otros varios anticuerpos. El uso de MF-T como segundo anticuerpo sirvió como control positivo y el anti FLAG sirvió como control negativo. La figura 1B representa un resumen de los resultados de unión pareada para siete anticuerpos antimesotelina en un diagrama de Venn, el en que los círculos representan epítomos individuales. Los círculos superpuestos representan epítomos solapantes. MF428 compitió por la unión con los demás anticuerpos analizados. MF-J y MF-T se unen a distintos epítomos en comparación de uno con otro y con MF-A, MF-226 y MF-L, que parecen competir por la misma región epitópica. El anticuerpo K1 de ratón disponible comercialmente se une a una región epitópica distinta de la reconocida por MF-J y MF-T, pero parece compartir una región epitópica similar con MF-A, MF-L y MF-226.

Ejemplo 3: Reactividad cruzada con la mesotelina murina

En la tabla 5 se muestran los resultados de estudios con Biacore y ELISA que muestran la reactividad cruzada de los anticuerpos de la invención con la mesotelina murina. Las constantes cinéticas k_{on} y k_{off} se determinaron con diluciones en serie del respectivo fragmento Fab purificado que se une a la mesotelina murina o humana inmovilizada covalentemente usando el equipo Biacore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia). La inmovilización antigénica covalente se alcanzó mediante un procedimiento de acoplamiento EDC-NHS estándar. Las mediciones cinéticas se realizaron en PBS, a pH 7,2, a un caudal de 20 μ l/min usando una concentración de Fab que varía de 1,5 a 500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración fue 1 minuto, seguido por 3 minutos de fase de disociación. Para la regeneración se usaron 5 μ l de tampón glicina 10 mM, a pH 1,8. Todos los sensogramas se ajustaron usando el programa de evaluación BIA 3.1 (Biacore).

Tabla 5: Afinidades monovalentes del anticuerpo antimesotelina por la mesotelina humana y murina (formatos de Fab)

Anticuerpo (Fab)	Mesotelina humana		Mesotelina murina	
	K_D [M]	K_d [1/s]	K_D [M]	K_d [1/s]
MF-226	$5,8 \times 10^{-8}$	$3,8 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-6}$	$1,4 \times 10^{-1}$
MOR 06626	$6,7 \times 10^{-10}$	$1,2 \times 10^{-3}$	$6,7 \times 10^{-9}$	$9,8 \times 10^{-3}$
MOR 06638	$1,6 \times 10^{-8}$	$6,3 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-7}$	$4,0 \times 10^{-2}$
MF-A	$1,9 \times 10^{-8}$	$7,9 \times 10^{-2}$	$6,7 \times 10^{-7}$	$2,7 \times 10^{-1}$
MOR 06657	$9,5 \times 10^{-10}$	$5,5 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-7}$	$1,6 \times 10^{-1}$

Ejemplo 4: Unión invariante a la mesotelina en diferentes líneas celulares cancerosas

La figura 2 representa inmunotransferencias de líneas celulares que expresan mesotelina generadas con el anticuerpo antimesotelina MF-J (A) y MOR 06635 (B). En pocas palabras, se generaron extractos celulares mediante un protocolo de lisis estándar sometiendo a las células a ultrasonidos durante 3 minutos en presencia de ADNasa y ARNasa. Las proteínas celulares se separaron mediante SDS-PAGE en condiciones desnaturizantes y reductoras, se transfirieron a membranas de nitrocelulosa y se incubaron con el anticuerpo principal adecuado (MF-J-IgG o MOR 06635-Fab). Para la detección se usó el anticuerpo secundario de anti-IgG antihumana acoplada a peroxidasa, que se realizó con sustrato ECL. Mientras que solo apareció una banda cuando los extractos de células OVCAR-3 se transfirieron con anticuerpos de mesotelina, se observaron múltiples bandas en células CHO-A9 y NCI-H226. Esto

indica la presencia de diferentes isoformas de mesotelina en líneas celulares OVCAR-3, CHO-A9 y NCI-H226. Dado que OVCAR-3 y CHO-A9 expresan la misma variante transcrita completamente cortada y empalmada (Muminova, Z.E., y col., BMC Cancer (2004) 4: 19) y la SEC ID 371, las bandas múltiples deben estar producidas por modificaciones traduccionales o postraduccionales, las cuales podrían consistir en, pero no limitarse a, por ejemplo, diferencias en los patrones de glucosilación.

En la tabla 6 se muestra que los valores CE_{50} obtenidos mediante titulación FACS de anticuerpos representativos con maduración de afinidad en células NCI-H226 y OVCAR-3 no varían significativamente para una subpoblación de IgG (es decir, MOR07265, -6631, -6669, -7111, -6640, -6642) mientras que otras IgG muestran un valor de CE_{50} más de ocho veces mayor en las células OVCAR-3 que en las células NCI-H226 (es decir, MOR06626, -6638, -6657, -6643). El hecho más notable es que las IgG MOR07265, -6631, -6635, -6669, -7111, -6640, -6642 son derivados con afinidad madurada de la IgG original MF-J, lo que indica que estas IgG se unen a un epítipo relacionado que esta invariablemente presente en células OVCAR-3 además de en células NCI-H226. La titulación FACS se realizó en una placa de microtitulación de 96 pocillos, en la que diluciones en serie del anticuerpo principal en un volumen de 80 μ l de tampón de FACS (3 % de SBF, 0,02 % de NaN_3 en PBS) se mezclaron con 20 μ l de una suspensión celular compuesta por 10^6 células/ml que se habían desprendido con acutasa o tripsina/EDTA y se resuspendieron en tampón FACS. La incubación se realizó a 4 °C durante 1 hora con agitación. Las células se lavaron dos veces con tampón FACS y se resuspendieron en 100 μ l/pocillo de solución conjugada con PE antihumana en tampón FACS. La incubación y el lavado se realizaron como antes. El análisis de los anticuerpos unidos a las células se efectuó usando el dispositivo FACS Array. Los valores de CE_{50} se determinaron a partir de las medianas de fluorescencia de duplicados usando el programa Prims 4.0 (GraphPad) aplicando un ajuste de regresión no lineal.

Tabla 6: Titulación FACS de anticuerpos IgG en células NCI-H226 y OVCAR-3

Anticuerpo (IgG)	CE_{50} (nM)		Incrementos de las diferencias CE_{50} en OVCAR-3 frente a NCI-226
	NCI-H226	OVCAR-3	
MOR06626	0,44	9,68	22,0
MOR06638	0,19	4,19	22,1
MOR07265	1,11	1,06	1,0
MOR06631	2,02	0,96	0,5
MORO 6669	0,41	1,40	3,4
MOR07111	0,80	1,35	1,7
MOR06640	0,63	0,53	0,8
MOR06642	0,58	0,54	0,9
MOR06657	0,14	0,53	14
MOR06643	0,23	1,86	8,1

Ejemplo 5: Unión a mesotelina en presencia del antígeno canceroso 125 (CA125)

La figura 3 muestra que el antígeno canceroso 125 (CA125) se une a mesotelina, que, a su vez, está unida a una subpoblación de anticuerpos frente a mesotelina, incluidos MOR6640 y MF-T, mientras que otros anticuerpos, tales como MF-226, compiten con CA125 por la unión a mesotelina. Los datos mostrados son unidades ligeras relativas (ULR) detectadas mediante SECTOR Light Imager (Meso Scale Discovery). Las placas se revistieron con el anticuerpo frente a mesotelina representado a 15 μ g/ml y se lavaron y bloquearon tras cada incubación posterior. La mesotelina se añadió a las concentraciones indicadas y se tituló de forma decreciente desde 10 μ g/ml a 0,08 μ g/ml. Después, las placas se incubaron con CA125 (Lee Biosolutions, n° de cat. 150-11, 50.000 U/ml diluido a 1:300). La detección se realizó con un anticuerpo de ratón anti CA125 y un anticuerpo Fab antirratón marcado con cola MSD Sulfo tag (Meso Scale Discovery). Un anticuerpo control humano inespecífico se revistió como control. Otros controles adicionales la preparación del ensayo completo) con mesotelina a las concentraciones más elevadas analizadas (10 μ g/ml) y la omisión de CA125 o del anticuerpo anti CA125 de ratón, o la preparación del ensayo completo sin mesotelina. Este ejemplo muestra que los anticuerpos, fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, o variantes de los mismos, que invariablemente se unen a mesotelina se pueden identificar mediante pruebas *in vitro*.

Ejemplo 6: Internalización

La internalización relativa de los anticuerpos antimesotelina en las células CHO-A9 se muestra en la figura 4. En pocas palabras, las células CHO-A9 que expresan la proteína mesotelina se marcaron con anticuerpos antimesotelina ¹²⁵I durante 2 horas a 0 °C para unir el anticuerpo marcado con la mesotelina de la superficie celular. Las temperaturas bajas inhibieron la internalización. Los anticuerpos no unidos se eliminaron mediante lavado usando tampón frío y alícuotas individuales de las células marcadas se introdujeron en un baño de agua a 37 °C para iniciar la internalización. Se efectuó un curso de tiempo en el que las muestras por triplicado se recogieron a: 0, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos. En cada punto de tiempo, las muestras se centrifugaron para sedimentar las células y se recogió el sobrenadante, que contenía el anticuerpo que se había disociado de las células. Después, el sedimento celular se lavó brevemente con ácido (PBS + 1 % de glucosa a pH 1,0) con el fin de eliminar los anticuerpos marcados unidos a la superficie celular y, después, se sedimentó mediante centrifugación. Se recogió el sobrenadante que contenía el anticuerpo eluido de la superficie celular. La fracción sedimentada, que contenía el anticuerpo internalizado, se recogió por separado. Tras la finalización del curso de tiempo, la radioactividad en cada una de las fracciones de todos los puntos de tiempo se determinó usando un contador gamma. El porcentaje de los recuentos totales presentes en las fracciones representa el porcentaje del anticuerpo que se disoció, unió a la superficie de la célula o se internalizó en cada punto de tiempo. En los experimentos en los que se añadió un segundo anticuerpo (Fc de IgG de cabra antihumana o Fc de IgG de cabra antirratón, respectivamente) junto con el anticuerpo principal marcado para reticular y, de este modo, estabilizar el anticuerpo unido a la superficie celular, se observaron índices de disociación del anticuerpo mucho menores en comparación con las células tratadas únicamente con el anticuerpo primario. De forma correspondiente, también se alcanzaron niveles de internalización superiores para todos los anticuerpos analizados con el segundo anticuerpo. En ausencia de un segundo anticuerpo, las constantes de disociación relativamente rápidas de los anticuerpos, como las que se observan en los estudios de Biacore, redujeron el tiempo de residencia de los anticuerpos sobre la superficie celular de modo que la internalización se redujo significativamente. Por tanto, se escogieron cuatro anticuerpos candidatos para maduración de la afinidad con el fin de obtener anticuerpos progenitores con menores índices de disociación

Tabla 7. Secuencias de anticuerpos

Anticuerpo	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3	Proteína VH	Proteína VL	Nucleótido VH	Nucleótido VL
	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID
MF-J	1	31	67	99	129	160	198	241	284	327
MOR 07265	1	32	67	99	129	161	199	242	285	328
MOR 06631	1	32	67	99	129	160	200	243	286	329
MOR 06669	1	33	67	99	129	160	201	244	287	330
MOR 07111	1	31	67	99	129	162	202	245	288	331
MOR 06640	1	31	67	99	129	161	203	246	289	332
MOR 06642	1	31	67	99	129	163	204	247	290	333
MOR 06643	2	34	68	100	130	164	205	248	291	334
MF-226	3	35	69	101	131	165	206	249	292	335
MOR 06626	3	36	69	101	131	165	207	250	293	336
MOR 06635	1	37	67	99	129	160	208	251	294	337
MOR 06638	3	35	69	101	131	166	209	252	295	338
MF-A	4	38	70	102	132	167	210	253	296	339
MOR 06657	4	38	70	102	132	168	211	254	297	340
MF-T	5	39	71	103	133	169	212	372	298	341
MF-L	2	34	68	100	130	170	213	256	299	342
MF-1	6	40	72	104	134	171	214	257	300	343
MF-5	7	41	73	105	135	172	215	258	301	344
MF-8	8	42	74	106	136	173	216	259	302	345
MF-24	9	43	75	107	137	174	217	260	303	346
MF-25	10	44	76	108	138	175	218	261	304	347
MF-27	1	45	77	109	139	176	219	262	305	348
MF-73	11	46	78	110	140	177	220	263	306	349
MF-78	12	47	79	111	141	178	221	264	307	350
MF-84	13	48	80	112	142	179	222	265	308	351
MF-101	14	49	81	113	143	180	223	266	309	352
MF-230	15	50	82	114	144	181	224	267	310	353
MF-236	16	51	83	115	145	182	225	268	311	354
MF-252	17	52	84	116	146	183	226	269	312	355
MF-275	17	53	85	117	147	184	227	270	313	356
MF-423	18	54	86	118	148	185	228	271	314	357

(continuación)

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		Proteína VH		Proteína VL		Nucleótido VH		Nucleótido VL	
	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID	SEC ID
MF-427	19	55	87	119	119	149	186	229	272	315	358									
MF-428	20	56	88	120	120	150	187	230	273	316	359									
MF-C	21	57	89	121	121	151	188	231	274	317	360									
MF-I	22	58	90	102	102	152	189	232	275	318	361									
MF-M	23	59	91	122	122	153	190	233	276	319	362									
MF-P	24	60	92	123	123	154	191	234	277	320	363									
MF-Q	25	61	93	124	124	155	192	235	278	321	364									
MF-S	26	62	94	125	125	156	193	236	279	322	365									
MF-U	27	63	95	126	126	157	194	237	280	323	366									
MF-V	28	64	96	127	127	158	195	238	281	324	367									
MF-W	29	65	97	102	102	159	196	239	282	325	368									
MF-Y	30	66	98	128	128	155	197	240	283	326	369									

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Healthcare

5 <120> Anticuerpos antimesotelina y usos de los mismos

<130> BHC 07 1 093

<160> 371

10 <170> Patent In versión 3.4

<210> 1

<211> 10

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Gly

20 **1 5 10**

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ser

30 **1 5 10**

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn Tyr Ile Asn

40 **1 5 10**

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 4

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Phe Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

55

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5 10

ES 2 569 513 T3

5
 <210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 6

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

10
 <210> 7
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5 10

20
 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 8

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Trp Met Ser
1 5 10

30
 <210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 9

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Ile Ser
1 5 10

40
 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Leu His
1 5 10

45
 <210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 11

Gly Asp Ser Val Ser Ser Arg Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

55
 <210> 12

ES 2 569 513 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 12

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Leu His
1 5 10

10 <210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

20 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Asp Met His
1 5 10

30 <210> 15
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 15

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

40 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Tyr Ser Phe Asn Thr Ser Trp Ile

1 5

45 <210> 17
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 17

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5 10

ES 2 569 513 T3

5
 <210> 18
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 18

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

10
 <210> 19
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 19

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ser Trp Ser
1 5 10

20
 <210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ser
1 5 10

30
 <210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 21

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

40
 <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 22

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ile Ser
1 5 10

45
 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 23

Gly Gly Thr Phe Ser Ser His Ala Ile Ser
1 5 10

ES 2 569 513 T3

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 24

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Thr Ala Ala Trp Ser
1 5 10

10

<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 25

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser Gly Val Gly Val Ser
1 5 10

20

<210> 26
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 26

Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5 10

30

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 27

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Tyr Ser
1 5

40

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 28

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Thr Ile Ser
1 5 10

50

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55

<400> 29

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Ser
1 5

<210> 30
<211> 10

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 30

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10

10 <210> 31
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

Trp Met Gly Val Ile Met Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

15 **Ser Phe Gln Gly**
20

20 <210> 32
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 32

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

25 **Ser Phe Gln Gly**
20

30 <210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 33

Trp Met Gly Ile Ile Trp Pro Ile Asp Ser Phe Thr Gln Tyr Ser Pro
1 5 10 15

35 **Ser Phe Gln Gly**
20

40 <210> 34
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 34

Trp Val Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp
 1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

5 <210> 35
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 35

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro His Gly Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

10 <210> 36
 <211> 20
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 36

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

Lys Phe Gln Gly
 20

20 <210> 37
 <211> 20
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

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

Lys Phe Gln Gly
 20

30 <210> 38
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 38

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

5 <210> 39
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 39

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

10 <210> 40
 <211> 19
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*

<400> 40

Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
1 5 10 15

Leu Lys Gly

20 <210> 41
 <211> 20
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*

<400> 41

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

Ser Val Lys Gly
20

30 <210> 42
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 42

Trp Val Ser Ala Ile Thr Tyr Trp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

5
 <210> 43
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 43

Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Asn Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

10
 <210> 44
 <211> 20
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 44

Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Gln Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

20
 <210> 45
 <211> 20
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 45

Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Arg Glu Ser Phe Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

30
 <210> 46
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 46

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

5
 <210> 47
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 47

Trp Met Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

10
 <210> 48
 <211> 20
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 48

Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

20
 <210> 49
 <211> 20
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 49

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

30
 <210> 50
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 50

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

Val Ser Val Lys Ser
20

<210> 51
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 51

Trp Met Gly Ile Ile His Pro Gly His Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

10

<210> 52
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 52

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

Ala Val Ser Val Lys Ser
20

20

<210> 53
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 53

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

Val Ser Val Lys Ser
20

30

<210> 54
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 54

Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Lys Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro
1 5 10 15

Ser Phe Gln Gly
20

35

<210> 55
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40

<400> 55

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
 20

5
 <210> 56
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 56

Trp Val Ser Phe Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
 1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
 20

10
 <210> 57
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 57

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

Ser Val Lys Gly
 20

20
 <210> 58
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 58

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Lys Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

30
 <210> 59
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 59

Trp Met Gly Asn Ile Met Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln
 1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
 20

5 <210> 60
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 60

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

Val Ser Val Lys Ser
20

10 <210> 61
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 61

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

Leu Lys Thr

20 <210> 62
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 62

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
1 5 10 15

Val Ser Val Lys Ser
20

30 <210> 63
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 63

Trp Val Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

40 <210> 64
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 64

Trp Met Gly Asn Ile Ile Pro Ala Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

5
 <210> 65
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 65

Trp Val Ser Asn Ile Ser Gly Asn Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

10
 <210> 66
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 66

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

Ser Val Lys Gly
20

20
 <210> 67
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 67

Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val
1 5 10

30
 <210> 68
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 68

Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr
1 5 10

40
 <210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 69

Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 70
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 70

Arg Thr Ser Met Asp Tyr
1 5

15 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 71

Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly
1 5 10

25 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 72

Pro Met Asp Asn Leu Pro Asp Ile
1 5

30 <210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 73

Tyr Leu Tyr Tyr Phe Asp Val
1 5

40 <210> 74
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 74

Thr Lys Phe Phe Ala Asn
1 5

50 <210> 75
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 75

Gly Ile Tyr Phe Ala Phe
1 5

5
 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 76

Lys His Lys Tyr Arg Ile Gly Ser Met Asp Val
1 5 10

10
 <210> 77
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 77

Tyr Met Lys Gly Gly Tyr Asp Tyr
1 5

20
 <210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 78

Met Gln Gly Phe Gln Leu Asp Tyr
1 5

25
 <210> 79
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 79

Thr Tyr Thr Phe Ala Val
1 5

30
 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 80

Lys Trp Leu Phe Tyr Asp Tyr
1 5

35
 <210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 81

Gly Trp Gln Asp Phe
1 5

40
 <210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 81

ES 2 569 513 T3

5 <210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 88

Lys Met Tyr Trp Trp Ser Asp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

10 <210> 89
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 89

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
1 5 10

20 <210> 90
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 90

Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile
1 5 10

30 <210> 91
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 91

Glu Met Arg Leu Ala Tyr
1 5

40 <210> 92
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 92

Gly Tyr His Gln Gly Leu Tyr Gly Asn His Met Phe Asp Val

45 **1 5 10**

<210> 93
 <211> 8
 <212> PRT
 50 <213> *Homo sapiens*
 <400> 93

Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val
1 5

5
 <210> 94
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 94

Ser Arg Phe Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

10
 <210> 95
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 95

Phe Val Ala Arg Leu Asn Val Phe Asp Tyr
1 5 10

20
 <210> 96
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 96

Lys Phe Thr Phe Asp Val
1 5

30
 <210> 97
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 97

Leu Ile Ala Thr Leu Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

40
 <210> 98
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 98

Thr Ala Pro Ala Gly His Gly Val Phe Ala Asn
1 5 10

50
 <210> 99
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 99

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Arg Leu Ala
1 5 10

5
 <210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 100

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

10
 <210> 101
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 101

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser
1 5 10

20
 <210> 102
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 102

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

30
 <210> 103
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 103

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

40
 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 104

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

50
 <210> 105
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 105

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Ser Asp Thr Val Thr
1 5 10

5
 <210> 106
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 106

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

10
 <210> 107
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 107

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Asn Tyr Val Ser
1 5 10

20
 <210> 108
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Thr Ser Asn Gln Leu Ala
1 5 10

30
 <210> 109
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 109

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Asn Asn Phe Val Ser
1 5 10

40
 <210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

50
 <210> 111
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 111

ES 2 569 513 T3

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Phe Asn Tyr Val Asn
1 5 10

5
 <210> 112
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 112

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

10
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 113

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

20
 <210> 114
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 114

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Phe Asn Tyr Val Ser
1 5 10

30
 <210> 115
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 115

Ser Gly Asp Asn Ile Pro Asn Phe Tyr Val His
1 5 10

40
 <210> 116
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 116

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Arg Tyr His Tyr Val Ser
1 5 10

50
 <210> 117
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 117

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ser Val Asn
1 5 10

55

ES 2 569 513 T3

5
 <210> 118
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 118

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

10
 <210> 119
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 119

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

20
 <210> 120
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 120

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala His
1 5 10

30
 <210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 121

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Val Ala Thr
1 5 10

40
 <210> 122
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 122

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Phe Asn Tyr Val Ser
1 5 10

45
 <210> 123
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 123

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr Val Asn
1 5 10

55
 <210> 124

ES 2 569 513 T3

<211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 124

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Arg Val Ser
1 5 10

10 <210> 125
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 125

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn His Val Ser
1 5 10

20 <210> 126
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 126

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Gly Tyr Asp Val Asn
1 5 10

25 <210> 127
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 127

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Tyr Ser Tyr Val Ser
1 5 10

35 <210> 128
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 128

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Tyr Arg Val Ser
1 5 10

45 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 129

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

55 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT

ES 2 569 513 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 130

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

5

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 131

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

15

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 132

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5 10

25

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 133

Leu Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

35

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40

<400> 134

Leu Leu Ile Tyr Asn Ser Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

45

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 135

Leu Met Ile Tyr Ala Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

50

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55

<400> 136

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

5 <210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 137

Leu Leu Ile His Gly Asn Ala Asn Arg Pro Ser
1 5 10

10 <210> 138
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 138

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

20 <210> 139
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 139

Leu Met Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Arg Pro Ser
1 5 10

30 <210> 140
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 140

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

40 <210> 141
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 141

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5 10

50 <210> 142
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 142

Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

55

ES 2 569 513 T3

5
 <210> 143
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 143

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

10
 <210> 144
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 144

Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5 10

20
 <210> 145
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 145

Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5 10

30
 <210> 146
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 146

Val Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser
1 5 10

40
 <210> 147
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 147

Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5 10

50
 <210> 148
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 148

Leu Met Ile Tyr Arg Val Asp Asn Arg Pro Ser
1 5 10

55
 <210> 149
 <211> 11

ES 2 569 513 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 149

5

Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5 10

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 150

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

15

<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 151

Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Ser
1 5 10

25

<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 152

Leu Met Ile Tyr Ser Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

35

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40

<400> 153

Leu Met Ile Tyr Ser Val Ile Ser Arg Pro Ser
1 5 10

45

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

50

<400> 154

Leu Leu Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser

1

5

10

ES 2 569 513 T3

5
<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 155

Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

10
<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15
<400> 156

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5 10

20
<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25
<400> 157

Leu Leu Ile Tyr Lys Asn Thr Asn Arg Pro Ser
1 5 10

30
<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35
<400> 158

Leu Met Ile Tyr Asn Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5 10

40
<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45
<400> 159

Val Met Ile Tyr Gly Val Thr Lys Arg Pro Ser
1 5 10

50
<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55
<400> 160

Gln Gln Tyr Tyr Asp Phe Pro Pro
1 5

55
<210> 161
<211> 9
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 161

Gln Gln Tyr Ser His Asp Pro Ser Gly
1 5

5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 162

Gln Gln Phe Tyr Ser Lys Pro Ile
1 5

15

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 163

Gln Gln Tyr Ser Gln Asp Pro Ser Ser
1 5

25

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 164

Gln Gln Trp Ser Leu Arg Ser Pro Phe
1 5

35

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 165

Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr Phe Ser
1 5

45

<210> 166

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 166

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

50

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

55 <213> *Homo sapiens*

<400> 167

Gly Ala Trp Ala His Met Ser Leu Gly Lys
1 5 10

5 <210> 168
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 168

Ala Thr Trp Asp His Ser Gln Met Gly Lys
1 5 10

15 <210> 169
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 169

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro
1 5 10

20 <210> 170
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 170

Gln Gln Tyr Tyr Asn Phe Ser Phe
1 5

30 <210> 171
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 171

Gln Gln Arg Ser Asn Met Pro Ile
1 5

40 <210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 172

Ala Ser Arg Asp Ser Ser Ser Met
1 5

50 <210> 173
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 173

Gln Gln Tyr Tyr Asp Ser Ser Ser
1 5

5
 <210> 174
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 174

Gln Ser Tyr Asp Phe Phe Thr Asn Ser Ser
1 5 10

10
 <210> 175
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 175

Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Ala
1 5

20
 <210> 176
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 176

Gln Ser Trp Asp Ala Pro Met Gly Met Trp
1 5 10

25
 <210> 177
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 177

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Val
1 5

30
 <210> 178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 178

Gly Ala Tyr Thr Thr Asp Thr Leu Ser
1 5

35
 <210> 179
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 179

Gln Gln Tyr Ser Asp Ile Pro Ala
1 5

55

ES 2 569 513 T3

5 <210> 180
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 180

Leu Gln Val Tyr Asn Leu Pro Leu
1 5

10 <210> 181
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 181

Ser Thr Tyr Asp Asp Asp Gln Gln Asp Ala
1 5 10

20 <210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 182

Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Thr Phe Ser Gly
1 5 10

30 <210> 183
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 183

Ser Ala Tyr Asp Thr Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

40 <210> 184
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 184

Gln Ala Tyr Ala Ser Asn Ile
1 5

50 <210> 185
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 185

Gln Ser Trp Val Gly Pro Ser Thr
1 5

55 <210> 186
 <211> 9
 <212> PRT

ES 2 569 513 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 186

Gln Ser Tyr Asp His Asn Ser Tyr Thr
1 5

5

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 187

Ser Ser Trp Ala His Asp His Lys
1 5

15

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 188

Gln Ser Tyr Asp Gly Gln Met Ser Thr Ser
1 5 10

25

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 189

Ser Thr Tyr Asp His Thr Ser Ser Gly Phe
1 5 10

35

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 190

40

Ala Ser Phe Thr Phe Pro Ser Leu
1 5

45

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 191

Ala Ser Trp Asp Ser Val Gln Val Ser Pro
1 5 10

50

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

55 <213> *Homo sapiens*

<400> 192

Ser Ala Trp Asp Leu Leu Glu Val Tyr
1 5

5 <210> 193
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 193

Ser Ala Tyr Ala Pro Ser Ala Val
1 5

15 <210> 194
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 194

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

25 <210> 195
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 195

Ser Ser Tyr Asp Tyr Val Ser Ser Asp Thr
1 5 10

35 <210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 196

Gln Thr Tyr Asp Glu His Gly Phe His Ile
1 5 10

45 <210> 197
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 197

Ser Thr Tyr Thr Gly Leu Pro Phe Thr Thr
1 5 10

55 <210> 198
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 198

ES 2 569 513 T3

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Val Ile Met Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 199
- <211> 121
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 199

5

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

<210> 200
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 200

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 201
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 201

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

10

ES 2 569 513 T3

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Val Ile Met Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Gly His Gly Met Tyr Gly Gly Ala Leu Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 205
- <211> 121
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 205

5

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

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

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

Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 206
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 206

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

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

5

10

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile 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 Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 207
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 207

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile 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 Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 208

ES 2 569 513 T3

<211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 208

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

<210> 209
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10
 15 <400> 209

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile 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 Trp His His Gly Thr Trp Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 210
<211> 115
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 210

5

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

10

<210> 211
<211> 115
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 211

15

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

<210> 212
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 212

5

ES 2 569 513 T3

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 213
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 213

5

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

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

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

Ser Ala Ile Met Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ile Asn Tyr Ile Tyr Lys Gly Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 214
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 214

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

5

10

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

<210> 215
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 215

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

10

ES 2 569 513 T3

<210> 216
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 216

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Lys Phe Phe Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

10 <210> 217
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 217

ES 2 569 513 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 Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Arg Ile Ile Pro Asn Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

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

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

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

Val Ser Ser
 115

- <210> 218
- <211> 120
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*

5

<400> 218

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

<210> 219
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 219

5

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Arg Glu Ser Phe Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 220
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 220

5

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

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

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

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Tyr Arg Ser Lys Trp Met Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

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

10

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 221
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 221

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 Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Tyr Thr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

10

<210> 222
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 222

ES 2 569 513 T3

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Trp Leu Phe Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 223
- <211> 114
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 223

5

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile 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 Gly Trp Gln Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

5

<210> 224
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 224

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Ile Ser Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asn Tyr Ala
 50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Ser Asp His Phe Gly Leu Tyr Pro Tyr
 100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 225
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 225

5

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Thr Ser
 20 25 30

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

10

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

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

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

Arg Gly Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gln Gly Asn Tyr Phe Gly Trp Val
 100 105 110

Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

5

<210> 226
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 226

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr
 50 55 60

Ala Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys
 65 70 75 80

Asn Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Ser Gly Pro Met Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

10

<210> 227
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 227

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

5

<210> 228
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 228

ES 2 569 513 T3

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

<210> 229
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 229

5

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Gln Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Trp Ile Thr Gly Trp Arg Ile Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 230
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 230

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

5

10

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 231
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 231

5

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Gly Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Pro Gly Pro Thr Gly His Val Phe Phe Asp Ile Trp Gly

10

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5

<210> 232
<211> 116
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 232

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 Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 233
<211> 115
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 233

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 Gly Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30

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

35

40

45

Gly Asn Ile Met Pro Ile Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Met Arg Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

- <210> 234
- <211> 126
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*

5

<400> 234

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

<210> 235
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 235

5

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
 50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Ile Gln Gly Trp Asn Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 236
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 236

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Trp Leu Gly Arg Ile Gly Gln Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60

10

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 118
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 237

5

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

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

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

Thr Ile Ser Ser Asn Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Phe Val Ala Arg Leu Asn Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 238
<211> 115
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 238

15

ES 2 569 513 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 Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Ile Pro Ala Phe Gly Tyr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Lys Phe Thr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

5

<210> 239
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 239

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

<210> 240
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 240

5

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

<210> 241
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 241

5

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

10

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

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

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

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

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

<210> 242
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 242

5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

10

<210> 243
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 243

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

<210> 244
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 244

5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100

105

110

<210> 245
<211> 110
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 245

5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Lys Pro
 85 90 95

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

<210> 246
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 246

5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 247
 <211> 111

10

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 247

5

```

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20           25           30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gln Asp Pro
85           90           95

Ser Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100          105          110
    
```

<210> 248
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 248

10

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Val Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala 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 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Leu Arg Ser Pro
 85 90 95

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

<210> 249
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 249

5

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
 85 90 95

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

10

ES 2 569 513 T3

<210> 250
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 250

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg Thr
 85 90 95

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

10

<210> 251
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 251

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

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

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

- <210> 252
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 252

5

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

<210> 253
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 253

5

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

10

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Ala His Met
 85 90 95

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

Gln

<210> 254
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 254

5

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

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

Gln Met Gly Lys Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 255
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 255

10

15

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu
85 90 95

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

Gln Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly
115 120 125

Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser
130 135 140

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

Leu Ile Tyr Asn Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
165 170 175

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
180 185 190

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Asp Arg Arg
195 200 205

Thr Phe Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
210 215 220

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 256

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

5

10

ES 2 569 513 T3

1			5					10					15				
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Gly	Tyr		
			20					25					30				
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile		
		35					40					45					
Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Ala	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	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Asn	Phe	Ser	Phe		
				85					90					95			
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr					
			100					105									

<210> 257
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 257

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

10

<210> 258

<211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 258

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

<210> 259
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 259

15

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

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

Tyr Asp Ser Ser Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr

<210> 260
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 260

5

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

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

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

Ile His Gly Asn Ala Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

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

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

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

10

<210> 261
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 261

15

ES 2 569 513 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Thr Ser Asn
 20 25 30

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

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

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

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

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

- <210> 262
- <211> 113
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 262

5

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

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

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

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

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

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

Met Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

- <210> 263
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 263

5

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Ser Val
 85 90 95

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

<210> 264
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 264

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Phe
 20 25 30

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

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

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

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

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

10

<210> 265
 <211> 110

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 265

5

```

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn
20           25           30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Ile Pro
85           90           95

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

<210> 266
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 266

10

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Val Tyr Asn Leu Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 267
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 267

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Val Tyr Asn Leu Pro Leu
 85 90 95

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

10

ES 2 569 513 T3

<210> 268
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 268

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Asn Phe Tyr Val
 20 25 30

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

Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

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

10

<210> 269
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 269

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Arg Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Asp Thr Asn
 85 90 95

Asn Tyr Leu Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

- <210> 270
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 270

5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 271
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 271

5

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

10

ES 2 569 513 T3

5 <210> 272
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 272

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp His Asn Ser
85 90 95

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

10 <210> 273
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 273

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala
 20 25 30

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

Ser Lys Asp Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Ala His Asp His Lys Val
 85 90 95

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

- <210> 274
- <211> 110
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 274

5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 275
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 275

5

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

10

20 25 30

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

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

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

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

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

Gln

<210> 276
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 276

5

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly His Phe
20 25 30

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

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

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

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

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

10

<210> 277
 <211> 112

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 277

5

```

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

<210> 278
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 278

10

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 279
- <211> 111
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 279

5

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Asn Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

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

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

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

<210> 280
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 280

5

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

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

Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

10

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

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

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ser Phe
 85 90 95

His His Gly Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 281
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 281

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Tyr Val
 85 90 95

Ser Ser Asp Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 282
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

15

<400> 282

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Glu His
 85 90 95

Gly Phe His Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 283
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 283

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

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

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

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

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

5

10

ES 2 569 513 T3

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

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

5 <210> 284
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 284

**caggtggaat tggttcagag cggcgcgga gtagaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttggt ggcagatg
120**

**cctgggaagg gtctcgagt gatggcggt atcatgccgt ctgatagcta taccggtat
180**

**tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300**

**catggtatgt atggtggtgc tcttgatgt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360**

**tca
363**

10

15 <210> 285
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 285

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat
180**

**tctccttctt ttcagggtea ggtcaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300**

**catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360**

tca

363

<210> 286

<211> 363

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 286

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atttggcctg ttgattcttg gactcagtat
180**

**tctccttctt ttcagggtea ggtcaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300**

**catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360**

tca

363

<210> 287

<211> 363

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 287

5

10

15

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atttggccta ttgattcttt tactcagtat
180

tctccttctt ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcggtatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 288
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 288

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcggt atcatgccgt ctgatagcta taccggttat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcggtatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

10

<210> 289
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 289

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaag gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttggtt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggtat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgccc gcggtatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 290
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 290

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaag gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60

agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttggtt gcgccagatg
120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcgtt atcatgccgt ctgatagcta taccggtat
180

tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat
240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgccc gcggtatggt
300

catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

10

<210> 291
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 291

**caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgcggcg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtc atcatgtatg attctagctc taccttttat
180**

**gcgatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240**

**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtattaat
300**

**tatattata aggggtgttca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360**

**tca
363**

<210> 292
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 292

**caggtggaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgagcag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggata taccttttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagtac
180**

**gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300**

**catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca
357**

10

<210> 293
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 293

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt ccgccaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt attaatccta ctaagggttg gactctttat
180**

**gtcagaagt ttcagggtcg ggtcaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300**

**catggtactt ggatthttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctca
357**

<210> 294
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 294

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atttggcett ctgattcttg gacttcttat
180**

**tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatggt
300**

**catggtatgt atggtggtgc tcttgatgtt tggggccaag gcacctggt gacggtttagc
360**

tea

363

10

<210> 295
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 295

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggata tacctttact ggtaattata ttaattgggt cgcceaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt atcaatccgc atggtggcga tacgaagtac
180**

**ggcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggcat
300**

**catggtactt ggatttttga ttattggggc caaggcaccc tggtgacggt tagetca
357**

<210> 296
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 296

**caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgceaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcattccga agtttggctc tgcgaattac
180**

**ggcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtctgtact
300**

**tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345**

10

<210> 297
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 297

**caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattatt tttcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatggggcgt atcattccga agtttggctc tgccaattac
180**

**gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcgtact
300**

**tctatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345**

<210> 298
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 298

**caggtggaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttggttgggt gcgccaggcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg gtgatagccg tacccgttat
180**

**tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgcgc gcgtggtcag
300**

**ctttatggtg gtacttatat ggatggttgg ggccaaggca ccttggtgac ggtagctca
360**

10

<210> 299
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 299

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60

agctgcggcg cctccggatt taccttttct gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcatgtatg attctagctc taccttttat
180

gcgatagcgc tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgctg attattgcgc gcgtattaat
300

tatatttata aggggtgtca ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc
360

tca
363

<210> 300
<211> 348
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 300

caggtgcaat tgcaagaaag tggctcgggc ctggtgaaac cgggcgaaac cctgagcctg
60

acctgcaccg tttccggagg cagcatttct aattattatt ggtcttggat tcgccaggcc
120

cctgggaagg gtctcgagtg gattggcgag atctatcatt ctggcggtac ctattataat
180

cgagcctga aaggccgggt gaccattagc gttgatactt cgaaaaacca gtttagcctg
240

aaactgagca gcgtgacggc ggaagatagc gccgtgtatt attgcgcgcg tccatggat
300

aatcttctcg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca
348

10

<210> 301
<211> 348
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 301

**caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggc atctcttatt cttctagcgc tacctattat
180**

**gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240**

**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatctt
300**

**tattatcttg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca
348**

<210> 302
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 302

**caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattcttggga tgtcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgcct atcacttatt ggggtagcaa tacctattat
180**

**gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240**

**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactaag
300**

**ttttttgcta attggggcca aggcaccctg gtgacgggta gctca
345**

10

<210> 303
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 303

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattcta tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcegt atcattccga attttggcac tgcgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtatt
300

tattttgctt tttggggcca aggcaccctg gtgacggta gctca
345

<210> 304
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 304

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggata tacctttact tcttatgctc ttcattgggt ccgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcatt atcaatccgc agaatggcgg tacgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagcat
300

aagtatcgta ttggttctat ggatgtttgg ggccaaggca ccttggtgac ggtagctca
360

10

<210> 305
<211> 351
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 305

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattattgga ttggttgggt gcgccagatg
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgc gtgagagctt taccggttat
180**

**tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcggat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg
300**

**aagggtggtt atgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a
351**

<210> 306
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 306

**caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60**

**acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctcgttctg ctgcttgggg ttggattcgc
120**

**cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gttatcgtag caagtggatg
180**

**aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240**

**cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300**

**cgtatgcagg gttttcagct tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggttagctca
360**

10

<210> 307
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 307

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcgttccga tttttggcac tgcgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgccc gcgtacttat
300

acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 308
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 308

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattattctc ttcattgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcgttccga tttttggcac tgcgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgccc gcgtacttat
300

acttttgctg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

10

<210> 309
<211> 342
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 309

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggata tacctttact atttatgata tgcattgggt cgcccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagt gatgggctat atctctccgt attctggcga tacgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggttgg
300

caggattttt ggggcccaagg caccctggtg acggttagct ca
342

5

- <210> 310
- <211> 378
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*

<400> 310

caggtgcaat tgcaacagtc tggtcogggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc
120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct cttatcgtag ccgttggtat
180

aacaattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgttattatt ctgatcattt tggcttttat ccttattttg attattgggg ccaaggcacc
360

ctggtgacgg ttagctca
378

10

- <210> 311
- <211> 378
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*

15

<400> 311

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttaat acttcttggg tttgggtgcg ccagatgcct
120**

**gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc catccgggtc atagctatac ccgttattct
180**

**ccgagcttc agggccaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt
240**

**caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg tggatgatgg
300**

**ggtccttctt ctcagggtaa ttattttggg tgggtttatg atgtttgggg ccaaggcacc
360**

**ctggtgacgg ttagctca
378**

<210> 312
<211> 375
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 312

**caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaac cctgagcctg
60**

**acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc
120**

**cagtctcttg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct attatcgtag caagaagtgg
180**

**tataacgatt atgcggtgag cgtgaaaagc cggattacca tcaaccggga tacttcgaaa
240**

**aaccagttta gcctgcaact gaacagcgtg accccggaag atacggccgt gtattattgc
300**

**gcgcgtaatt attctggtcc tatgtattat tatggtgatg tttggggcca aggcaccctg
360**

**gtgacggtta gctca
375**

10

<210> 313
<211> 369
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 313

**caggtgcaat tgcaacagtc tgggccgggc ctggtgaaac cgagccaac cctgagcctg
60**

**acctgtgaga ttcccgaga tagcgtgagc tetaattctg ctgcttggtc ttggattegc
120**

**cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggtctg ggcctatcc agtatcgtag caagtggat
180**

**aacgcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attacatca acccgatac ttcgaaaaac
240**

**cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300**

**cgtagttttc atggttctac tatgtatctt gatgtttggg gcccaaggcac cctggtgacg
360**

**gtagctca
369**

<210> 314
<211> 351
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 314

**caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt
60**

**agctgcaaag gttccggata ttcctttact acttattgga ttggttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcttt atctatccgg ataagagcta taccaattat
180**

**tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag cacgcgctat
240**

**cttcaatgga gcagcctgaa agcagcagat acggccatgt attattgcgc gcgtggtctt
300**

**ggtggttctt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a
351**

10

<210> 315
<211> 369
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 315

**caggtgcaat tgcaacagtc tggteccgggc ctggtgaaac egagccaaac cctgagcctg
60**

**acctgtgcga ttcccgaga tagcgtgagc tctaattctg cttcttggtc ttggattcgc
120**

**cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatct attatcgtag ccagtggat
180**

**aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac
240**

**cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300**

**cgtggttga ttactggtg gcgtatctt gattattggg gcccaaggcac cctggtgacg
360**

**gttagctca
369**

<210> 316
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 316

**caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgcgcgg cctccggatt taactttct acttatgcta tgtcttggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctt atctctggtt atggtagctc tacctattat
180**

**gcgatagcg tgaaaggccg tttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat
240**

**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagatg
300**

**tattggtggt ctgatggtt tgattattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca
360**

10

<210> 317
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 317

**caggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgcggcg cctccggatt taccttttct cgttatgcta tttcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctctgggt gtggtagcaa gacctttat
180**

**gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa cacctgtat
240**

**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttatcct
300**

**ggtcctaactg gtcattgtttt ttttgatatt tggggccaag gcacctgggt gacggttagc
360**

**tca
363**

<210> 318
<211> 348
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 318

**caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaag gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatggggcgt atcattccga agtttggcac tgccaattac
180**

**gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccccgat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactatt
300**

**ggtatttatg attcttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca
348**

10

<210> 319
<211> 345
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 319

caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tctcatgcta tttcttgggt gcgccaagcc
120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcatgccga tttttggcgt tgcgaattac
180

gcgcagaagt ttcagggcgg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagatg
300

cgtcttgcctt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345

<210> 320
<211> 378
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 320

caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaac cctgagcctg
60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaatactg ctgcttggtc ttggattcgc
120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcc gttatcgtag caagtggat
180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgtggttatc atcagggctc ttatggtaat catatgtttg atgtttgggg ccaaggcacc
360

ctggtgacgg ttagctca
378

10

<210> 321
<211> 354
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 321

caggtgcaat tgaaagaaag eggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg
60

acctgtacct tttccggatt tagcctgtct tcttctggtg ttggtgtgtc ttggattcgc
120

cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga tgataagtct
180

tatagcacca gcctgaaaac gegtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg
240

gtgctgacta tgaccaacat ggacccggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtatt
300

cagggttggg attatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca
354

<210> 322
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 322

caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg
60

acctgtgoga tttccggaga tagcgtgagc tcttctctcg ctgcttggtc ttggattcgc
120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccgtatcg gtcagcgtag caagtggat
180

aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac
240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg
300

cgttctcgtt ttggttattt tgatgtttgg ggccaaggca cctggtgac ggttagctca
360

10

<210> 323
<211> 354
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 323

caggtgcaat tgggtgaaag eggcgggcgc ctggtgcaac eggcggcag cctgcgtctg
60

agetgcgcgg cctccggatt tacctttct tctcattatt cttgggtgcg ccaagccct
120

**gggaagggtc tcgagtgggt gagcactatc tcttetaatg gtagctatac ctattatgcg
180**

**gatagcgtga aaggccggtt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg
240**

**caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttttgttgct
300**

**cgtcttaatg tttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca
354**

<210> 324

<211> 345

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 324

**caggtgcaat tggttcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg
60**

**agctgcaaag cctccggagg cactttttct aattatacta tttcttgggt gcgccaagcc
120**

**cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcaat atcattccgg cttttggcta tgcaattac
180**

**gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat
240**

**atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagttt
300**

**acttttgatg tttggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctca
345**

10

<210> 325

<211> 354

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 325

**caggtgcaat tggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**

**agctgogcgg cctccggatt taccttttct tcttattatt cttgggtgcg ccaagccct
120**

**gggaagggtc tcgagtgggt gagcaatatc tctggtaatg gtagctctac ctattatgcg
180**

**gatagcgtga aaggccggtt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg
240**

**caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tcttattgct
300**

**actcttggtg cttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctca
354**

20

ES 2 569 513 T3

<210> 326
<211> 360
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 326

**cagggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg
60**
**agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta ttcattgggt gcgccaagcc
120**
**cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctat atccgttctg gttctagcga tacctattat
180**
**gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat
240**
**ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactgct
300**
**cctgctggtc atggtgtttt tgctaattgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca
360**

10

<210> 327
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 327

**gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc
60**
**ctgagctgca gagegagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120**
**ccagggtcaag caccgctctt attaatttat ggtgctteta agcgtgcaac tgggggtccc
180**
**gcgcgtttta ggggctctgg atccggcaag gattttaccc tgaccattag cagcctggaa
240**
**cctgaagact ttgcgactta ttattgcccag cagtattatg atttctctcc tacctttggc
300**
**cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330**

20

<210> 328
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 328

gatatcgtgc tgaccagag ccggcgacc ctgagcctgt ctccgggga acgtgagacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctctgc tggcttggtgta ccagcagaaa
120

ccaggtaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtcccg
180

gcgcttttta gggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttggctgta ttattgccag cagtattctc atgaccttc tggtaacctt
300

ggcagggtgta cgaagttga aattaaactg acg
333

<210> 329
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 329

gatatcgtgc tgaccagag ccggcgacc ctgagcctgt ctccgggga acgtgagacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctctgc tggcttggtgta ccagcagaaa
120

ccaggtaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggtcccg
180

gcgcttttta gggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttggactta ttattgccag cagtattatg atttctctcc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaat taaactgacg
330

10

<210> 330
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 330

**gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctcggggcga acgtgcgacc
60**

**ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120**

**ccaggtcaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tggggtcctc
180**

**gcgcgtttta ggggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240**

**cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg atttctctcc tacctttggc
300**

**caggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330**

<210> 331
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 331

5

**gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctcggggcga acgtgcgacc
60**

**ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120**

**ccaggtcaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tggggtcctc
180**

**gcgcgtttta ggggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240**

**cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagttttatt ctaagcctat tacctttggc
300**

**caggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330**

10

<210> 332
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 332

15

**gatategtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggoga acgtgcgacc
60**

**ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtg ccagcagaaa
120**

**ccaggtcaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggcccg
180**

**gcgcgtttta ggggctctgg atccggcacg gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240**

**cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc atgacccctc tggtagcttt
300**

**ggccagggtg cgaagttga aattaaacgt acg
333**

<210> 333
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 333

**gatategtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggoga acgtgcgacc
60**

**ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtg ccagcagaaa
120**

**ccaggtcaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tgggggcccg
180**

**gcgcgtttta ggggctctgg atccggcacg gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240**

**cctgaagact ttgcggtgta ttattgccag cagtattctc aggtaccctc ttctaccttt
300**

**ggccagggtg cgaagttga aattaaacgt acg
333**

<210> 334
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 334

20

gatatcgtgc tgacceagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc ggttatctgg cttggtagca gcagaaacca
120

ggtaagcac cgcgtctatt aatttatggt gcttcttctc gtgcaactgg ggtcccggcg
180

cgttttagcg gctctggatc eggcacggat ttaccctga ccattagcag cctggaacct
240

gaagactttg cgggtgatta ttgccagcag tggctctctc gttctccttt tacctttgga
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

<210> 335
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 335

gatatcgtgc tgacceagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggtc ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccc
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgata gtctactttt ttctgtgttt
300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cag
333

10

<210> 336
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 336

gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggtta ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatgac gtcgtacttt ttctgtgttt
300

ggcggcggca cgaagttaac cgtcctaggt cag
333

<210> 337
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 337

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt tcttctcgtc tggcttggtta ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgctctc attaatttat ggtgcttcta agcgtgcaac tggggtcccc
180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcagc gattttacc cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtattatg atttctctcc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

10

<210> 338
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 338

**gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tctgttagcg gcagcagcag caacattggg tctaattatg tgtcttggtg ccagcagttg
120**

**cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aatgataatc agcgtccctc aggcgtgccc
180**

**gacgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgctattac gggcctgcaa
240**

**agcgaagacg aagcggatta ttattgctct tcttgggata gtgctgatgg ttcttatgtg
300**

**tttggcggcg gcacgaagtt aaccgtccta ggtcag
336**

<210> 339
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 339

5

**gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60**

**tctgttagcg gtactagcag cgatggtggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120**

**catcccggga aggcgcccga acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180**

**agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgoga gcctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc ggtgcttggg ctcatatgtc tcttggtaag
300**

**gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339**

10

<210> 340
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 340

15

gatatgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag
339

<210> 341
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 341

gatatgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc gctacttggg atcattctca gatgggtaag
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtc ctaggtcag
339

10

<210> 342
<211> 327
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 342

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgagacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gattgtttcc ggttatctgg cttggtacca gcagaaacca
120

ggtaagcac cgcgtctatt aatttatggt gcttctcttc gtgcaactgg ggtcccggcg
180

cgtttttagcg gctctggatc cggcacggat tttaccctga ccattagcag cctggaacct
240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattataatt tttcttttac ctttggccag
300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
327

<210> 343
<211> 327
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 343

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc
60

attacctgca gagcgagcca gaatattggt tcttatctga attggtacca gcagaaacca
120

ggtaagcac cgaaactatt aatttataat tcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgtcc
180

cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct
240

gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cgttctaata tgctattac ctttggccag
300

ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
327

10

<210> 344
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 344

**gatategcac tgaccagcc agcttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gcttctgata ctgtgacttg gtaccagcag
120**

**catccogggg aggcgcccga acctatgatt tatgctgtta ataagcgtcc ctcaggcgtg
180**

**agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcggaag acgaagcggg ttattattgc gcttctcgtg attctctctc tatggtgttt
300**

**ggcggcgcca cgaagttaac cgttcttggc cag
333**

<210> 345
<211> 342
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 345

**gatategtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccggggcga gcctgcgagc
60**

**attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaatt gctatactta tctgtcttgg
120**

**taccttcaaa aaccaggtca aagcccgcag ctattaattt atcttggttc taagcgtgcc
180**

**agtggggtec cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt
240**

**agcctgtgtg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatta tgattcttct
300**

**tctacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg
342**

10

<210> 346
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 346

gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt cctaattatg tgtcttggtc ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgattcat ggtaatgcta atcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgatt ttttactaa ttcttctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

<210> 347
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 347

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcgagcca gtctcttact tctaatacagc tggcttggtc ccagcagaaa
120

ccaggccaag caccgcgtct attaatttat gattcttcta atcgtgcaac tggggtcccc
180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcagc gattttaccg tgaccattag cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtatggtt cttttcctgc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

10

<210> 348
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 348

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag
120

catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattatggtg attctcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gsgtatgtgg
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag
339

<210> 349
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 349

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggtaataatt ttgtgtcttg gtaccagcag
120

catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattatggtg attctcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc cagtcttggg atgctcctat gsgtatgtgg
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag
339

10

<210> 350
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 350

gatatcgcaac tgaccagacc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatggtggt aattttaatt atgtgaattg gtaccagcag
120

catccccgga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc ggtgcttata ctactgatac tctttctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagt aaccgttctt ggccag
336

<210> 351
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 351

gatatcgtgc tgaccagag ccéggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc
60

ctgagctgca gagcagacca gtctgttact tctaattatc tggcttggtg ccagcagaaa
120

ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggttcttctt ctcgtgcaac tggggctccc
180

gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttacc cagcctggaa
240

cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagtattctg atattcctgc tacctttggc
300

cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg
330

10

<210> 352
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 352

**gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc
60**

**attacctgca gagcgagcca gtctattaat cgttctctga cttggtacca gcagaaacca
120**

**ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttctaatt tgcaaagegg ggteccgtcc
180**

**cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct
240**

**gaagactttg cggtttatta ttgccttcag gtttataatc ttectettac cttgggccag
300**

**ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
327**

<210> 353
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 353

**gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60**

**tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttttaatt atgtgtcttg gtaccagcag
120**

**catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatgatggtt ctaatcgtcc ctcaggcgtg
180**

**agcaaccggt ttagcggatc caaaageggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc tctacttatg atgatgatca gcaggatgct
300**

**gtgtttgccg gcggcacgaa gttaaccggt cttgggccag
339**

10

<210> 354
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 354

gatatcgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc
60

tcgtgtagcg gcgataatat tccctaatttt tatgttcatt ggtaccagca gaaaccoggg
120

caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggeat cccggaacgc
180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa
240

gacgaagcgg attattattg ccagtcctat gataagccta ctttttctgg tgtgtttggc
300

ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag
330

<210> 355
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 355

gatatcgcaac tgaccacagcc agcttcagtg agcgggtccac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt cgttatcatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccggga aggcgcccga agttatgatt tattctgttt ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc tctgcttatg atactaataa ttatctttct
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag
339

<210> 356
<211> 324
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 356

**gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattctg tgaattggta ccagcagttg
120**

**cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat aataatcagc gtccttcagg cgtgccggat
180**

**cgttttagcg gatccaaaag cggcaccagc gcgagccttg cgattacggg cctgcaaagc
240**

**gaagacgaag cggattatta ttgccaggct tatgcttcta atattgtggt tggcggcggc
300**

**acgaagttaa ccgttcttgg ccag
324**

<210> 357
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 357

**gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60**

**tcgtgtacgg gtactagcag cgatggtggt gattataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120**

**catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tategtgttg ataatcgtcc ctcaggcgtg
180**

**agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc cagtcttggg ttggtccttc tactgtgttt
300**

**ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333**

10

<210> 358
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 358

**gatategtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataattatg tgtcttggtg ccagcagttg
120**

**cccgggacgg cgccgaaact totgatttat tctaattctc agcgtccctc aggcgtgccg
180**

**gatacgttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240**

**agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tcttatgatc ataattotta tactgtgttt
300**

**ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333**

<210> 359
<211> 324
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 359

**gatategaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgctatc
60**

**tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg
120**

**caggcgccag ttcttgtgat ttattctaag gataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc
180**

**tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa
240**

**gacgaagcgg attattattg ctcttcttgg gtcgatgatc ataaggtgtt tggcggcggc
300**

**acgaagttaa ccgttcttgg ccag
324**

10

<210> 360
<211> 330
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 360

gatategaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttcac caggtcagac cgcgcgtatc
60

tcgtgtagcg gcgataatat tggttetaag gttgttactt ggtaccagca gaaacceggg
120

caggcgccag ttcttctgat ttattatgat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc
180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa
240

gacgaagcgg attattattg ccagtcctat gatggtcaga tgtctacttc tgtgtttggc
300

ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag
330

<210> 361
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 361

gatategcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccggga aggcgcccga acttatgatt tattctgta ataatcgtec ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc tctacttatg atcatacttc ttctggtttt
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag
339

10

<210> 362
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 362

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt cattttaatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tattctgtta tttctcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaceggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gctgaccat tagcggcctg
240

caagcgggaag acgaagcggga ttattattgc gcttcttcta ctttctcttc tcttgtgttt
300

ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333

<210> 363
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 363

gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctcatactg tgaattggta ccagcagttg
120

cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat gatgtaata agcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgttcta ggggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgagct tcttgggatt ctgttcaggt ttctctgtg
300

tttggcggcg gcacgaagtt aaccgttctt ggccag
336

10

<210> 364
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 364

**gatatcgtgc tgaccacagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt aataatcgtg tgtcttggtg ccagcagttg
120**

**cccgggacgg cgcgaaact tetgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccg
180**

**gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240**

**agcgaagacg aagcggatta ttattgctct gcttgggacg ttcttgaggt ttatgtgttt
300**

**ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333**

<210> 365
<211> 333
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 365

5

**gatatcgcac tgaccacagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60**

**tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatc atgtgtcttg gtaccagcag
120**

**catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgta ataagcgtcc ctcaggcgtg
180**

**agcaaccggt ttagcggatc caaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc tctgcttatg ctccttctgc tgttgtgttt
300**

**ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag
333**

<210> 366
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 366

15

20

**gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgac caggtcagcg tgtgaccatc
60**

**tcgtgtacgg gcagcagcag caacattggt attggttatg atgtgaattg gtaccagcag
120**

**ttgcccgga eggcgccgaa acttctgatt tataagaata ctaatcgtec ctcaggcgtg
180**

**ccggatcgtt ttagcggatc caaaagcggc accagcgcga gccttgcgat tacgggcctg
240**

**caaagcgaag acgaagcggg ttattattgc tcttcttatg attcttttca tcatggtatt
300**

**gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag
339**

<210> 367
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 367

**gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggtcac caggtcagag cattaccatc
60**

**tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggg ggttattctt atgtgtcttg gtaccagcag
120**

**cateccggga aggcgccgaa acttatgatt tataatgta ataatcgtec ctcaggcgtg
180**

**agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg
240**

**caagcgggaa acgaagcggg ttattattgc tcttcttatg attatgttcc ttctgatact
300**

**gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccggt cttggccag
339**

10

<210> 368
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 368

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc
60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatggtggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag
120

catccccgga aggcgccgaa agttatgatt tatggtggtta ctaagcgtcc ctcaggcgtg
180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg
240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagacttatg atgagcatgg ttttcatatt
300

gtgtttggcg gcggcacgaa gtaaccgtt cttggccag
339

<210> 369
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 369

gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc
60

tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggg aattatcgtg tgtcttggtta ccagcagttg
120

ccccgggacgg cgccgaaact tctgatttat ggtaataata agcgtccctc aggcgtgccg
180

gatcgtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa
240

agcgaagacg aagcggatta ttattgctct acttatactg gtcttccttt tactactgtg
300

tttggcggcg gcacgaagt aaccgttctt ggccag
336

10

<210> 370
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 370

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

Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val
 20 25 30

Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro
 35 40 45

Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu
 50 55 60

Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu
 65 70 75 80

Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser
 85 90 95

Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met
 100 105 110

Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly
 115 120 125

Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140

Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
 165 170 175

Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met
 180 185 190

Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala
 195 200 205

Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp
 210 215 220

Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr
 225 230 235 240

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys
 245 250 255

Ala Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg

260 265 270

Gln Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro
 275 280 285

Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly
 290 295 300

Thr Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu
 305 310 315 320

Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
 325

<210> 371
 <211> 340
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 371

5

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

Lys Thr Ala Cys Pro Ser Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser
 20 25 30

Leu Ile Phe Tyr Lys Lys Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala
 35 40 45

Leu Leu Ala Thr Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
 50 55 60

Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln
 65 70 75 80

Gly Tyr Pro Glu Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys
 85 90 95

Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr
 100 105 110

Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln
 115 120 125

Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln Leu Asp
 130 135 140

10

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo humano aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende una región de unión a antígeno que es específica para la mesotelina de SEC ID N°: 370, en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo reconoce un epítipo de mesotelina que no está enmascarado por el antígeno canceroso 125 (CA125) y en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo se internaliza dentro de células que expresan mesotelina y tiene una región de unión a antígeno, en el que la región de unión del anticuerpo incluye una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en la que:
- 10 a) HCDR1 es la SEC ID N°: 5,
b) HCDR2 es la SEC ID N°: 39,
c) HCDR3 es la SEC ID N°: 71,
d) LCDR1 es la SEC ID N°: 103,
e) LCDR2 es la SEC ID N°: 133 y
f) LCDR3 es la SEC ID N°: 169.
- 15 2. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada SEC ID N° 212.
3. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera MF-T VL de la tabla 4.
4. Un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es una IgG.
- 20 5. Un fragmento funcional aislado de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1a 3, que es un fragmento de anticuerpo Fab o scFv.
6. Una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica una región de unión al antígeno de un anticuerpo humano o de un fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 6.
8. Una célula aislada que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 7.
- 25 9. Una célula aislada de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicha célula es una célula bacteriana o de mamífero.
10. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento funcional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 30 11. Un anticuerpo o fragmento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como producto farmacéutico.
12. Un anticuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que el anticuerpo humano es un anticuerpo humano sintético.

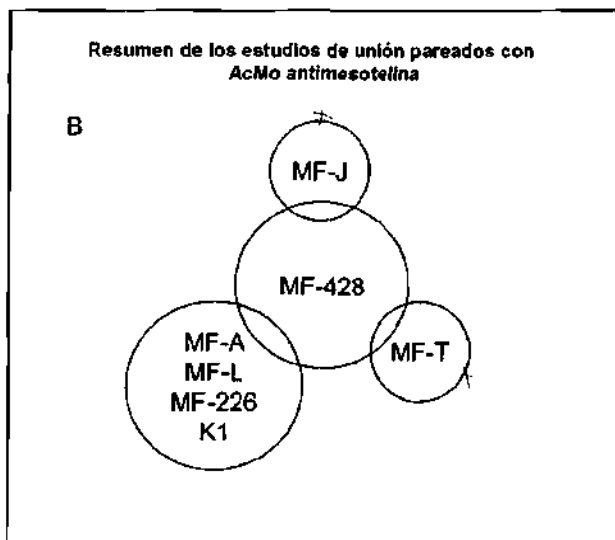
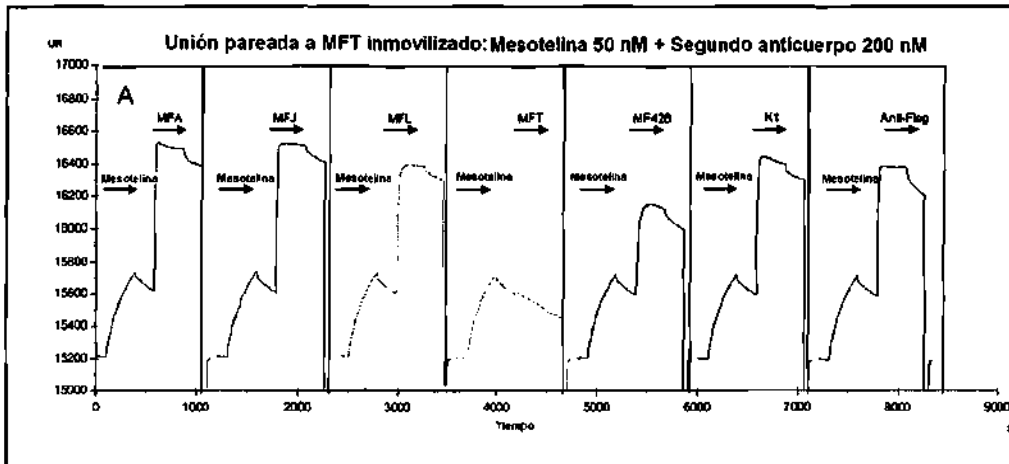


Figura 1

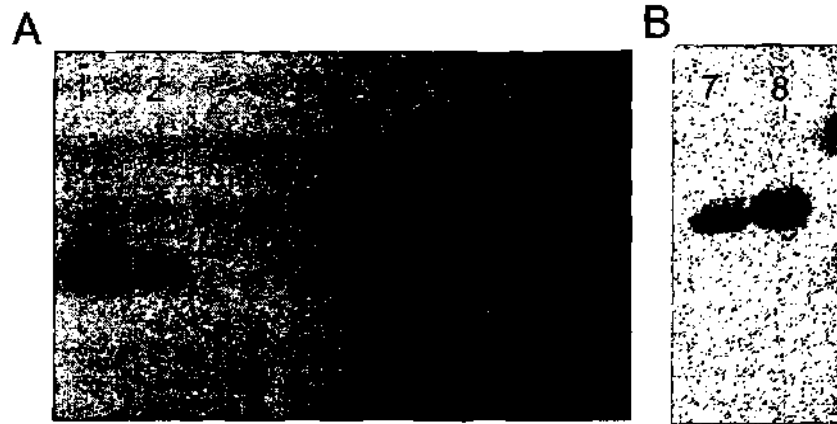


Figura 2

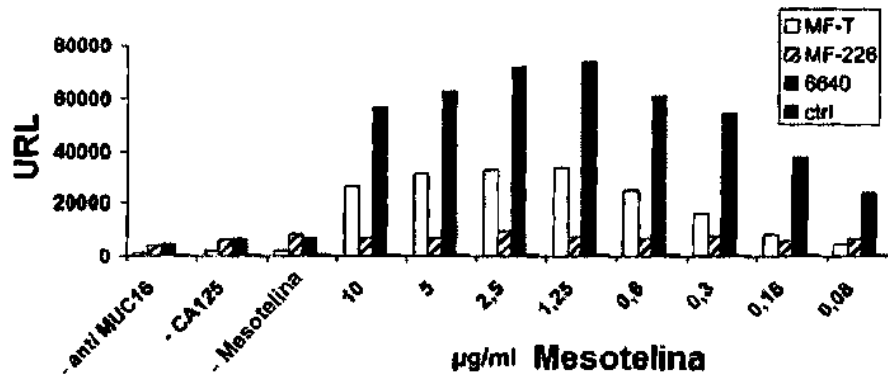


Figura 3

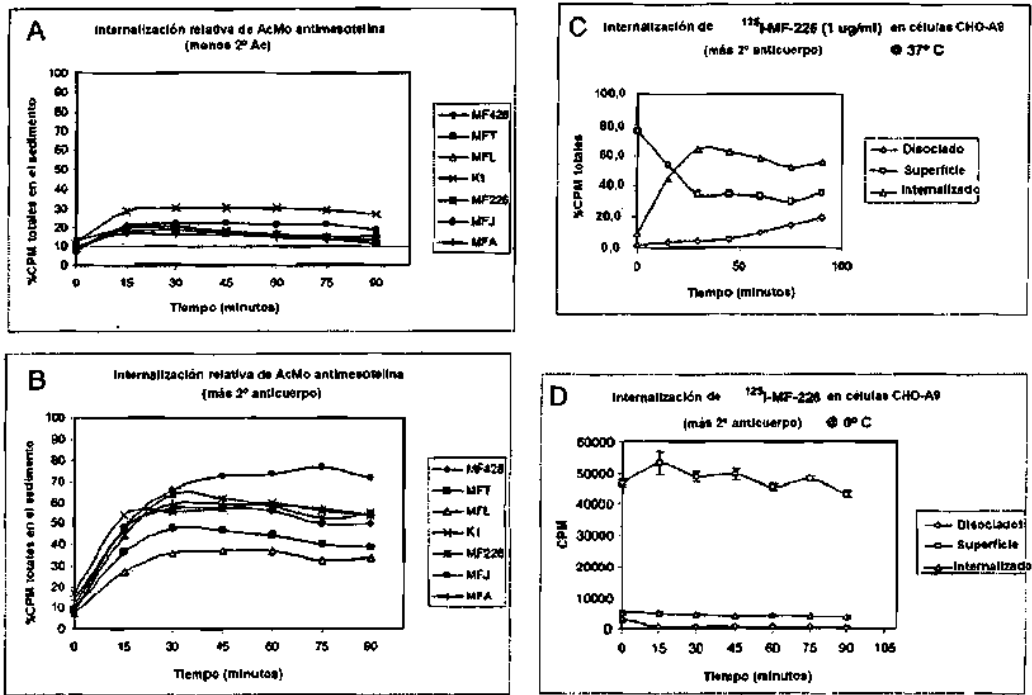


Figura 4