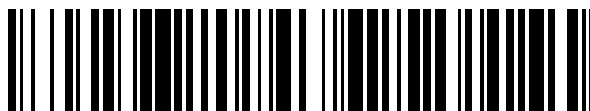


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 754**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008 E 12180292 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2556841**

54 Título: **Método para inhibir la resorción ósea**

30 Prioridad:

17.09.2007 US 973024 P

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

07.09.2016

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**PADHI, IAN, DESMOND y
JANG, GRAHAM, RICHARD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 581 754 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

Método para inhibir la resorción ósea

5 Campo técnico de la invención

La invención se refiere en general a métodos de uso de anticuerpos anti-esclerostina para modular la densidad ósea.

Antecedentes de la invención

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

25 Se reconocen los siguientes documentos:

- 30 • un comunicado de prensa de Amgen del 19 de septiembre de 2006 que se refiere a la presentación de Denosumab y Datos de Anticuerpos de Esclerostina en la Reunión Anual de la Sociedad Americana para la Investigación Mineral y del Hueso; sugiriendo los datos el Potencial para Dirigir las Proteínas Clave, Ligando de RANK y Esclerostina, para Afecciones de Pérdida de Hueso; y
- 35 • Li *et al* (2007) J Bone Mineral Research, 22, Suplemento 1: S36, que se refiere al tratamiento con un anticuerpo anti-esclerostina que aumenta la masa ósea estimulando directamente la formación del hueso con aumento de la resorción del hueso en ratas macho adultas;
- Padhi *et al* (2007) J Bone Mineral Research, 22: Suplemento: S37, que se refiere a que el anticuerpo anti-esclerostina aumenta los marcadores de formación ósea en mujeres postmenopáusicas sanas; y
- 40 • Padhi *et al* (2007) Oasis Abstract, que se refiere a que el anticuerpo anti-esclerostina aumenta los marcadores de formación ósea en mujeres postmenopáusicas sanas.

Sumario de la invención

45 La invención se refiere a métodos para usar un inhibidor de esclerostina para inhibir la resorción ósea en seres humanos. El método comprende administrar a un ser humano una cantidad de inhibidor de esclerostina que es eficaz para reducir el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y opcionalmente aumentar el nivel de un marcador de formación del hueso. En algunas realizaciones, la reabsorción del hueso se inhibe y la formación del hueso se aumenta durante al menos aproximadamente 7 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 2 meses, 3 meses o más. En realizaciones relacionadas, la invención proporciona un método para el aumento de la densidad mineral del hueso o el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso. La invención proporciona además un método para aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos. El método comprende administrar a un ser humano un inhibidor de esclerostina que reduce el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso en comparación con los niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El inhibidor de esclerostina también aumenta el nivel de un marcador de la formación del hueso en al menos aproximadamente 10% en comparación con niveles del marcador del hueso sin tratamiento. El inhibidor de esclerostina puede administrarse mediante una única dosis o en dosis múltiples. Por ejemplo, el inhibidor de esclerostina puede administrarse en un régimen de terapia a corto plazo, por ejemplo, para aumentar la formación del hueso y/o puede administrarse a largo plazo para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea en un régimen terapéutico de mantenimiento.

65 En cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento, el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso se reducen al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50% o más durante al menos 2 semanas, 3 semanas, 30 días, 1 mes, 6 semanas, 2 meses o más, en comparación con los niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes. Como ejemplo no limitante, el nivel del marcador de reabsorción del hueso a las 3 semanas después del tratamiento se reduce en, por ejemplo, al menos

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

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

La invención proporciona además un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano mediante la administración de una o más dosis de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 12 mg/kg o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 mg/kg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mg/kg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/kg o de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 mg/kg. En algunas realizaciones, pueden administrarse dosis a un intervalo de aproximadamente una vez cada 2 semanas o más, una vez cada mes o más, una vez cada 2 meses o más, una vez cada 3 meses o más, una vez cada 4 meses o más, una vez cada 5 meses o más, una vez cada 6 meses o más, una vez cada 9 meses o más o una vez cada año o más. El inhibidor de esclerostina puede usarse en la preparación de un medicamento para administración usando cualquiera de los regímenes de dosificación y temporización descritos en el presente documento. Opcionalmente, el inhibidor de esclerostina se presenta en un recipiente, tal como un frasco de dosis única o multidosis, que contiene una dosis del inhibidor de esclerostina para administración (por ejemplo, de aproximadamente 70 a aproximadamente 450 mg de inhibidor de esclerostina). En una realización ejemplar, un frasco puede contener aproximadamente 70 mg o 75 mg de inhibidor de esclerostina, por ejemplo, anticuerpo anti-esclerostina, y sería adecuado para administrar una única dosis de aproximadamente 1 mg/kg. En otras realizaciones, un frasco puede contener aproximadamente 140 mg o 150 mg; aproximadamente 210 mg, 220 mg o 250 mg; aproximadamente 280 mg, 290 mg o 300 mg; aproximadamente 350 mg o 360 mg; o aproximadamente 420 mg, 430 mg, 440 mg o 450 mg de inhibidor de esclerostina.

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

La invención también proporciona un método para controlar la terapia anti-esclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un inhibidor de esclerostina. El método comprende las etapas de administrar una o más dosis de un inhibidor de esclerostina, y detectar el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, donde una reducción de al menos aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50% o más en el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso, en comparación con niveles pretratamiento o niveles normales para esa población de pacientes, es indicativa de tratamiento eficaz. El método comprende además opcionalmente la etapa de detectar el

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

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

En cualquiera de los métodos o realizaciones anteriores de la invención, el inhibidor de esclerostina puede ser un agente de unión a esclerostina. Se contempla específicamente el uso de agentes de unión a esclerostina desvelados en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, por ejemplo, en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento o para la preparación de medicamentos para su administración de acuerdo con cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento. A este respecto, la invención incluye el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para inhibir la reabsorción del hueso en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para producir el nivel en suero de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento. La invención también incluye el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para aumentar la densidad mineral del hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para (a) reducir el nivel en suero de CTX en al menos 20% en comparación con niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de un marcador de la formación del hueso seleccionado del grupo que consiste en el nivel en suero de la fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, en 3 semanas después de comenzar el tratamiento.

La invención incluye además el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral del hueso en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente 3%, seguido de una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral del hueso. También se contempla el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, así como el uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con el hueso en (a) un ser humano en el que el tratamiento con una hormona paratiroidea o análogo de la misma está contraindicado o (b) un ser humano en el que el tratamiento con bifosfonato está contraindicado.

La invención también incluye recipientes que comprenden anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo. En una realización, el recipiente comprende anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo en una cantidad eficaz para (a) reducir el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento, y (b) aumentar el nivel en suero de fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), el nivel en suero de la extensión amino terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP), o el nivel en suero de osteocalcina (OstCa), en al menos 20%, en comparación con los niveles pretratamiento o normales, a las 3 semanas después de comenzar el tratamiento. Como alternativa o además, el recipiente comprende una cantidad de anticuerpo antiesclerostina de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 450 mg. La invención proporciona además un recipiente que comprende anticuerpo antiesclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada dos o cuatro semanas.

Además, la invención proporciona un recipiente que comprende anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con el hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un periodo de aproximadamente 3 meses.

5

Breve descripción de las figuras

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

Descripción detallada de la invención

40

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

45

50

A este respecto, la invención proporciona la inhibición de la reabsorción del hueso, por ejemplo, reabsorción del hueso mediada por osteoclastos, células óseas que disuelven matrices minerales óseas. La invención proporciona además un método para aliviar los efectos de un trastorno relacionado con osteoclastos, es decir, un trastorno provocado por actividad de osteoclastos aumentada de forma anómala que, en algunas realizaciones, se manifiesta como reabsorción del hueso anormalmente alta. El método de la invención comprende administrar a un ser humano una cantidad de agente de unión a esclerostina que reduce el nivel de un marcador de reabsorción ósea y opcionalmente aumenta el nivel de un marcador de formación de hueso.

60

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

65

magnética. La cantidad de masa ósea también puede calcularse a partir de los pesos corporales o usando otros métodos (véase Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.*, 5: 177-181 (1984)). Se usan animales y modelos animales particulares en la técnica para ensayar el efecto de las composiciones y métodos farmacéuticos en, por ejemplo, parámetros de pérdida de hueso, reabsorción del hueso, formación del hueso, fuerza ósea o mineralización del hueso que imitan condiciones de enfermedad humana tales como osteoporosis y osteopenia. Los ejemplos de dichos modelos incluyen el modelo de rata ovariectomizada (Kalu, *Bone and Mineral*, 15:175-192 (1991); Frost y Jee, *Bone and Mineral*, 18: 227-236 (1992); y Jee y Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 1: 193-207 (2001)). Los métodos para medir la actividad del agente de unión a esclerostina descritos en el presente documento también pueden usarse para determinar la eficacia de otros inhibidores de esclerostina.

En seres humanos, la densidad mineral ósea puede determinarse clínicamente usando absorciometría de rayos x doble (DXA) de, por ejemplo, la cadera y la columna. Otras técnicas incluyen tomografía computarizada cuantitativa (QCT), ultrasonografía, absorciometría de rayos X de energía individual (SXA) y absorciometría radiográfica. Los sitios esqueléticos centrales comunes para medición incluyen la columna y la cadera; los sitios periféricos incluyen el antebrazo, el dedo, la muñeca y el talón. Excepto para ultrasonografía, la Asociación Médica Americana indica que las técnicas de BMD típicamente implican el uso de rayos x y se basan en el principio de que la atenuación de la radiación depende del grosor y composición de los tejidos en la ruta de la radiación. Todas las técnicas implican la comparación de los resultados con una base de datos normativa.

Como alternativa, puede calibrarse una respuesta fisiológica a uno o más agentes de unión a esclerostina controlando los niveles de marcador de hueso. Los marcadores de hueso son productos creados durante el proceso de remodelación del hueso y se liberan por el hueso, osteoblastos y/u osteoclastos. Las fluctuaciones en los niveles de "marcadores" de reabsorción del hueso y/o formación del hueso implican cambios en la remodelación/modelación del hueso. La Fundación de la Osteoporosis Internacional (IOF) recomienda usar marcadores del hueso para controlar las terapias de densidad del hueso (véase, por ejemplo, Delmas *et al.*, *Osteoporos Int.*, Supl. 6: S2-17 (2000)). Los marcadores indicativos de la reabsorción del hueso (o actividad de osteoclastos) incluyen, por ejemplo, telopéptido C (por ejemplo, telopéptido C terminal de colágeno de tipo 1 (CTX) o telopéptido C reticulado en suero), telopéptido N (telopéptido N terminal de colágeno de tipo 1 (NTX)), desoxipiridinolina (DPD), piridinolina, hidroxiprolina urinaria, galactosil hidroxilisina y fosfatasa ácida resistente a tartrato (por ejemplo isoforma 5b de fosfatasa ácida resistente a tartrato en suero). Los marcadores de formación/mineralización del hueso incluyen, pero sin limitación, fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), péptidos liberados de la extensión N y C terminal del procolágeno de tipo I (P1NP, PICP) y osteocalcina (OstCa). Están disponibles en el mercado varios kits para detectar y cuantificar marcadores en muestras clínicas, tales como orina y sangre.

Tras su administración, el agente de unión a esclerostina reduce preferentemente el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso, tales como el nivel en suero del telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX). Por consiguiente, la invención proporciona además un método para controlar la terapia anti-esclerostina, es decir, la respuesta fisiológica a un agente de unión a esclerostina u otro inhibidor de esclerostina. El método comprende administrar un agente de unión a esclerostina, después medir el nivel de uno o más marcadores de la reabsorción del hueso. Además, el método puede comprender medir el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso antes de la administración de un agente de unión a esclerostina. El nivel del marcador de reabsorción del hueso durante y/o después del tratamiento con el agente de unión a esclerostina puede compararse con un nivel pretratamiento, o como alternativa puede compararse con un intervalo convencional típico de esa población de pacientes. Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente un intervalo convencional adecuado ensayando un número representativo de pacientes de edad, sexo, nivel de enfermedad y/u otras características de la población de pacientes similares. El nivel del marcador de reabsorción del hueso puede reducirse en al menos aproximadamente 5% (por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 20% o aproximadamente 30%) por una única dosis de agente de unión a esclerostina. En algunas realizaciones, la dosis del agente de unión a esclerostina reduce el nivel del marcador de reabsorción del hueso al menos aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 50%, aproximadamente 60% o aproximadamente 70%) en comparación con el nivel del marcador de reabsorción del hueso antes de administrar el agente de unión a esclerostina. Además, el nivel del marcador de reabsorción del hueso puede reducirse durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una única dosis del agente de unión a esclerostina.

Además de reducir el nivel de marcadores de reabsorción del hueso, la cantidad de agente de unión a esclerostina administrada a un paciente también puede aumentar el nivel de uno o más marcadores de la formación del hueso, tales como el nivel en suero de BSAP, el nivel en suero de P1NP, y/o el nivel en suero de OstCa. Una dosis individual de agente de unión a esclerostina puede aumentar el nivel de un marcador de formación del hueso, por ejemplo, en al menos aproximadamente 5% (por ejemplo, aproximadamente 10%, aproximadamente 20% o aproximadamente 30%). En algunas realizaciones, la dosis de agente de unión a esclerostina eleva el nivel de un marcador de formación del hueso al menos aproximadamente 40% (por ejemplo, aproximadamente 50%, aproximadamente 60% o aproximadamente 70%). En otras realizaciones, la dosis de agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de uno o más marcadores de formación del hueso en al menos aproximadamente 75% (por

- ejemplo, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 100% o aproximadamente 110%). En otras realizaciones más, la dosis de agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos aproximadamente 120% (por ejemplo, aproximadamente 130%, aproximadamente 140%, aproximadamente 150%, aproximadamente 160% o aproximadamente 170%). En realizaciones alternativas, el agente de unión a esclerostina aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso en al menos aproximadamente 180% (por ejemplo, aproximadamente 190% o aproximadamente 200%). Los niveles de marcadores de formación del hueso idealmente permanecen elevados (en comparación con los niveles de marcadores de formación del hueso pretratamiento o con un intervalo convencional típica de esa población de pacientes) durante al menos aproximadamente 3 días (por ejemplo, aproximadamente 7 días, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas o aproximadamente 3 meses) después de la administración de una dosis individual del agente de unión a esclerostina.
- 15 La invención también proporciona un método para aumentar la densidad mineral del hueso (BMD), donde se administra a un ser humano una cantidad del agente de unión a esclerostina que (a) reduce el nivel de un marcador de la reabsorción del hueso y (b) aumenta el nivel de un marcador de la formación del hueso. La BMD generalmente se correlaciona con fragilidad esquelética y osteoporosis. Típicamente, la BMD puede medirse en "cuerpo total" (por ejemplo, cabeza, tronco, brazos y piernas) o en la cadera (por ejemplo, cadera total y/o cuello femoral), columna (por ejemplo, columna lumbar), muñeca, dedo, tibia y/o talón. En el diagnóstico de osteoporosis, se compara la BMD de un paciente con la densidad pico de un adulto sano de 30 años de edad (es decir, un "adulto joven"), creando la llamada "puntuación T". La BMD de un paciente también puede compararse con una densidad del hueso "de edad coincidente" (véase, por ejemplo, el Grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud para la Prevención y el Tratamiento de Osteoporosis, "Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific Group". WHO Technical Report Series; 921, Ginebra, Suiza (2000)). La diferencia entre la BMD de un paciente y la de un adulto joven, sano se indica convencionalmente en términos del múltiplo de una "desviación típica", que típicamente equivale de aproximadamente 10% a aproximadamente 12% de reducción de la densidad ósea. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto cuatro categorías de diagnóstico basándose en las puntuaciones T de BMD. Un valor de BMD dentro de una desviación típica de la media de referencia de adulto joven (puntuación $T \geq -1$) es "normal". La masa ósea baja (osteopenia) se indica por un valor de BMD de más de una desviación típica por debajo de la media de adulto joven, pero menos de 2 desviaciones típicas (puntuación $T < -1$ y $> -2,5$). Una puntuación T de más de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la norma apoya un diagnóstico de osteoporosis. Sin un paciente padece adicionalmente una o más fracturas de fragilidad, el paciente se clasifica como con osteoporosis grave.
- 35 El inhibidor de esclerostina, por ejemplo, un agente de unión a esclerostina puede administrarse a un paciente para mejorar la densidad mineral del hueso independientemente de la puntuación T del paciente. El agente de unión a esclerostina puede administrarse a una dosis y durante un periodo de tiempo eficaz para aumentar la BMD en el paciente en al menos aproximadamente 1% (aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5% o aproximadamente 6%). En algunas realizaciones, la BMD aumenta en al menos aproximadamente 8% (por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 12%, aproximadamente 15% o aproximadamente 18%). En otras realizaciones, la BMD se aumenta por el agente de unión a esclerostina al menos aproximadamente 20% (por ejemplo, al menos aproximadamente 22%, aproximadamente 25% o aproximadamente 28%) en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón. En otras realizaciones más, la BMD aumenta al menos aproximadamente 30% (por ejemplo, al menos aproximadamente 32%, aproximadamente 35%, aproximadamente 38% o aproximadamente 40%). En otras palabras, la BMD puede aumentarse al intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 desviaciones típicas (preferentemente un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 desviación típica) por debajo de la BMD normal de un adulto joven sano.
- 50 Las alteraciones en la remodelación del hueso pueden conducir a fluctuaciones en las concentraciones minerales en todo el cuerpo. El hueso es uno de los principales reguladores de los niveles de calcio en el torrente sanguíneo. La reabsorción de hueso mediada por osteoblastos libera calcio almacenado a la circulación sistémica, mientras que la formación de hueso mediada por osteoblastos retira calcio de la circulación para incorporarlo en el tejido óseo. En la remodelación de hueso normal, estos procesos ciclan para mantener el hueso sano, fuerte y mantener niveles de calcio libre de aproximadamente 8,5 mg/dl a aproximadamente 10,5 mg/dl (por ejemplo, de aproximadamente 2,2 mmol/l a aproximadamente 2,6 mmol/l). Los trastornos del hueso, otras enfermedades, e incluso ciertas terapias pueden alterar los niveles de calcio sistémico con consecuencias negativas. La hipercalcemia se asocia con altos niveles de calcio en la sangre (por ejemplo, mayores de 12 mg/dl o 3 mmol/l). Niveles de calcio extraordinariamente altos conducen a, por ejemplo, fatiga, confusión, estreñimiento, apetito reducido, frecuencia urinaria, problemas cardiacos y dolor óseo. La hipocalcemia es un desequilibrio de electrolitos indicado por un nivel de calcio anormalmente bajo en la sangre (por ejemplo, menos de aproximadamente 9 mg/dl o 2,2 mmol/l). Los niveles de calcio de $< 7,5$ mg/dl ($< 1,87$ mmol/l) o menos se consideran hipocalcemia grave y pueden estar acompañados de síntomas clínicos.
- 65 Los síntomas habituales de hipocalcemia incluyen espasmos nerviosos y musculares y calambres, entumecimiento, hormigueo en las extremidades, confusión e irregularidades cardiacas. Las variaciones extremas en el calcio sistémico pueden conducir al coma y la muerte.

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

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

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

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

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

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

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

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

El agente de unión a esclerostina se administra en una cantidad que reduce el nivel de un marcador de reabsorción del hueso y/o aumenta el nivel de un marcador de formación del hueso y/o aumenta la densidad ósea. La dosis de agente de unión a esclerostina administrada puede variar desde aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (por ejemplo, 12 mg/kg) de peso corporal. Por ejemplo, la dosis de agente de unión a esclerostina puede variar

desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 9 mg/kg), de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg (por ejemplo, aproximadamente 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg o 7 mg/kg).

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

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

30 Un "agente de unión a esclerostina" se une específicamente con esclerostina o partes de la misma para bloquear o alterar la unión de esclerostina humana con uno o más ligandos. La esclerostina, el producto del gen SOST, está ausente en esclerosteosis, una enfermedad esquelética caracterizada por crecimiento excesivo del hueso y huesos densos fuertes (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68: 577-589 (2001); Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10: 537-543 (2001)). La secuencia de aminoácidos de la esclerostina humana se presenta en Brunkow *et al.* y se desvela en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747 como SEQ ID NO: 1. La esclerostina humana recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos.;
35 2006 Catalogo N° 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina/SOST de ratón recombinante está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; 2006 Catalogo N° 1589-ST-025). Los anticuerpos monoclonales de unión a esclerostina de uso en investigación están disponibles en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, Minn., Estados Unidos; monoclonal de ratón: 2006 Catalogo N° MAB1406; monoclonal de rata: 2006 Catalogo N° MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos N° 6.395.511 y 6.803.453 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 20040009535 y 20050106683 se refieren a anticuerpos antiesclerostina en general. Se describen ejemplos de agentes de unión a esclerostina en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 20070110747 y 20070072797. Puede encontrarse información adicional con respecto a materiales y métodos para generar agentes de unión a esclerostina en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20040158045.
45

El agente de unión a esclerostina de la invención es preferentemente un anticuerpo. El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completa (incluyendo versiones policlonales, monoclonales, quiméricas, humanizadas o humanas que tengan cadenas pesadas y/o ligeras de longitud completa), o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo. Los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden incorporarse en anticuerpos de dominio sencillo, anticuerpos de cadena sencilla, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, Nature Biotechnology, 23(9): 1126-1136 (2005)). También se desvelan polipéptidos de anticuerpo, incluyendo monocuerpos polipeptídicos de fibronectina en la Patente de Estados Unidos N° 6.703.199. Se desvelan otros polipéptido de anticuerpo en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050238646. Los anticuerpos antiesclerostina pueden unirse a esclerostina de SEQ ID NO: 1, o una variante de origen natural de la misma, con una afinidad de menor de o igual a 1×10^{-7} M, menor de o igual a 1×10^{-8} M, menor de o igual a 1×10^{-9} M, menor de o igual a 1×10^{-10} M, menor de o igual a 1×10^{-11} M, o menor de o igual a 1×10^{-12} M. La afinidad puede determinarse por un ensayo de ELISA de afinidad. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un ensayo de BIAcore. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método cinético. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método de solución/equilibrio.
60

Un fragmento de anticuerpo puede ser cualquier proteína sintética u obtenida por ingeniería genética. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras, moléculas polipeptídicas de cadena sencilla recombinantes en las que las regiones variables ligeras y pesadas están conectadas por un
65

enlazador peptídico (proteínas scFv).

Otra forma de un fragmento de anticuerpo es un péptido que comprende una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo. Pueden obtenerse CDR (también denominadas "unidades de reconocimiento mínimas" o "región hipervariable") construyendo polinucleótidos que codifiquen la CDR de interés. Dichos polinucleótidos se preparan, por ejemplo usando la reacción en cadena de la polimerasa para sintetizar la región variable usando ARNm de células productoras de anticuerpo como un molde (véase, por ejemplo, Larrick *et al.*, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2: 106 (1991); Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," en *Monoclonal Antibodies Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (eds.), página 166, Cambridge University Press (1995); y Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," en *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch *et al.*, (eds.), página 137, WileyLiss, Inc. (1995)).

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

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

Además, el agente de unión a esclerostina puede comprender al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad (por ejemplo, 100% de identidad) con una CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293,

294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359, y 360 desveladas en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747. Preferentemente, el agente de unión a esclerostina comprende al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad con una CDR seleccionada de SEQ ID NO: 245, 246, 247, 78, 79, 80, 269, 270, 271, 239, 240, y 24, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747. Como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747, el agente de unión a esclerostina puede comprender: a) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 54, 55, y 56 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 51, 52, y 53; b) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 60, 61, y 62 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 57, 58, y 59; c) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 48, 49, y 50 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 45, 46, y 47; d) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 42, 43, y 44 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 39, 40, y 41; e) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 275, 276, y 277 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 287, 288, y 289; f) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 278, 279, y 280 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 290, 291, y 292; g) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 78, 79, y 80 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 245, 246, y 247; h) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 81, 99, y 100 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 248, 249, y 250; i) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 101, 102, y 103 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 251, 252, y 253; j) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 104, 105, y 106 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 254, 255, y 256; k) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 107, 108, y 109 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 257, 258, y 259; l) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 110, 111, y 112 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 260, 261, y 262; m) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 281, 282, y 283 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 293, 294, y 295; n) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 113, 114, y 115 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 263, 264, y 265; o) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 284, 285, y 286 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 296, 297, y 298; p) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 116, 237, y 238 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 266, 267, y 268; q) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 239, 240, y 241 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 269, 270, y 271; r) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 242, 243, y 244 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 272, 273, y 274; o s) secuencias de CDR de SEQ ID NO: 351, 352, y 353 y secuencias de CDR de SEQ ID NO: 358, 359, y 360.

Los agentes de unión a esclerostina también pueden comprender al menos una secuencia de CDR que tiene al menos 75% de identidad con una CDR seleccionada de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, y CDR-L3 en la que CDR-H1 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 245 o SEQ ID NO: 269, CDR-H2 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 246 o SEQ ID NO: 270, CDR-H3 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 247 o SEQ ID NO: 271, CDR-L1 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 78 o SEQ ID NO: 239, CDR-L2 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 80 o SEC ID N° 241, todas las cuales se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747.

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 137 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 133 o una variante de la misma en la que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 145 o 392 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 245, 246 y 247, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 141 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 335 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 334 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina tiene una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 331 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 330 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

El agente de unión a esclerostina puede tener una cadena pesada que comprende las CDR H1, H2 y H3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 345 o 396 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 269, 270 y 271, respectivamente, y una cadena ligera que comprende las CDR L1, L2 y L3 y que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 341 o una variante del mismo en el que dichas CDR son al menos 75% idénticas a SEQ ID NO: 239, 240 y 241, respectivamente (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

Como alternativa, el agente de unión a esclerostina tiene una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 137, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 133; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 145 o 392, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 141; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 335, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 334; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 331 y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 330; o una cadena pesada que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 345 o 396, y una cadena ligera que comprende un polipéptido que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 341 (como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20070110747).

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

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

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

Los inhibidores de expresión de esclerostina que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la invención incluyen oligonucleótidos o polinucleótidos inhibidores, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, sales sódicas. Los ejemplos no limitantes incluyen: oligonucleótidos antisentido (Eckstein, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, 10: 117-121 (2000); Crooke, *Methods Enzymol.*, 313: 3-45 (2000); Guvakova *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270: 2620-2627 (1995); Manoharan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489: 117-130 (1999); Baker *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272: 11994-12000 (1997); Kurreck, *Eur. J. Biochem.*, 270: 1628-1644 (2003); Sierakowska *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 12840-12844 (1996); Marwick, *J. Am. Med. Assoc.*, 280: 871 (1998); Tomita y Morishita, *Curr. Pharm. Des.*, 10: 797-803 (2004); Gleave and Monia, *Nat. Rev. Cancer*, 5: 468-479 (2005) y Patil, *AAPS J.*, 7: E61-E77 (2005)), oligonucleótidos triples (Francois *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 16: 11431-11440 (1988) y Moser y Dervan, *Science*, 238: 645-650 (1987)), ribozimas/desoxirribozimas (ADNzimas) (Kruger *et al.*,

Tetrahymena. *Cell*, 31: 147-157 (1982); Uhlenbeck, *Nature*, 328: 596-600 (1987); Sigurdsson y Eckstein, *Trends Biotechnol.*, 13: 286-289 (1995); Kumar *et al.*, *Gene Ther.*, 12: 1486-1493 (2005); Breaker y Joyce, *Chem. Biol.*, 1: 223-229 (1994); Khachigian, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 5: 337-339 (2004); Khachigian, *Biochem. Pharmacol.*, 68: 1023-1025 (2004) y Trulzsch y Wood, *J. Neurochem.*, 88: 257-265 (2004)), ARN de interferencia pequeños/ARNi (Fire *et al.*, *Nature*, 391: 806-811 (1998); Montgomery *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95: 15502-15507 (1998); Cullen, *Nat. Immunol.*, 3: 597-599 (2002); Hannon, *Nature*, 418: 244-251 (2002); Bernstein *et al.*, *Nature*, 409: 363-366 (2001); Nykanen *et al.*, *Cell*, 107: 309-321 (2001); Gilmore *et al.*, *J. Drug Target.*, 12: 315-340 (2004); Reynolds *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 22: 326-330 (2004); Soutschek *et al.*, *Nature*, 432: 173-178 (2004); Ralph *et al.*, *Nat. Med.*, 11: 429-433 (2005); Xia *et al.*, *Nat. Med.*, 10: 816-820 (2004) y Miller *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 32: 661-668 (2004)), aptámeros (Ellington y Szostak, *Nature*, 346: 818-822 (1990); Doudna *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 2355-2359 (1995); Tuerk y Gold, *Science*, 249: 505-510 (1990); White *et al.*, *Mol. Ther.*, 4: 567-573 (2001); Rusconi *et al.*, *Nature*, 419: 90-94 (2002); Nimjee *et al.*, *Mol. Ther.*, 14: 408-415 (2006); Gragoudas *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 351: 3805-2816 (2004); Vinores, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 5: 673-679 (2003) y Kourlas y Schiller *et al.*, *Clin. Ther.*, 28: 36-44 (2006)) u oligonucleótidos señuelo (Morishita *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92: 5855-5859 (1995); Alexander *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.*, 294: 2446-2454 (2005); Mann y Dzau, *J. Clin. Invest.*, 106: 1071-1075 (2000) y Nimjee *et al.*, *Annu. Rev. Med.*, 56: 555-583 (2005)), con énfasis particular en las secciones de los documentos que se refieren a métodos de diseño, marcaje y uso de oligonucleótidos inhibidores. Proveedores comerciales tales como Ambion Inc. (Austin, TX), Dharmacon Inc. (Lafayette, CO), InvivoGen (San Diego, CA), y Molecular Research Laboratories, LLC (Herndon, VA) generan moléculas de ARNi a petición. Además, están disponibles kits comerciales para producir moléculas de ARNi adaptadas, tales como el Kit de Construcción de ARNi SILENCER™ (Ambion Inc., Austin, TX) o Sistema psiRNA (InvivoGen, San Diego, CA).

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

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

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

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

La secuencia específica utilizada en el diseño de los oligonucleótidos puede ser cualquier secuencia contigua de nucleótidos contenidos dentro del mensaje génico expresado de la diana. Los factores que gobiernan un sitio diana para la secuencia oligonucleotídica inhibidora incluyen la longitud del oligonucleótido, afinidad de unión y

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

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

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

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

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

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

Se ha demostrado que el ARNip es un medio eficaz para reducir la expresión génica en una diversidad de tipos celulares. El ARNip típicamente reduce la expresión de un gen a niveles menores que los conseguidos usando

técnicas antisentido, y con frecuencia elimina la expresión completamente (véase Bass, *Nature*, 411: 428-9 (2001)). En células de mamífero, los ARNip son eficaces a concentraciones que están varios órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones típicamente usadas en experimentos antisentido (Elbashir *et al.*, *Nature*, 411: 494-8 (2001)).

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

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

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

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

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

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

60 Las horquillas que tienen longitudes de tallos mayores de 26 pares de bases pueden procesarse por Dicer de modo que algunas partes no sean parte del ARNip resultante que facilita la degradación de ARNm. En consecuencia la primera región, que puede comprender nucleótidos con sentido, y la segunda región, que puede comprender nucleótidos antisentido, también puede contener un tramo de nucleótidos que son complementarios (o al menos sustancialmente complementarios entre sí) pero son o no son iguales que o complementarios del ARNm diana. Aunque el tallo de ARNhp puede estar compuesto de cadenas antisentido y con sentido complementarias o

65

parcialmente complementarias exclusivas de los salientes, el ARNhp también puede incluir lo siguiente: (1) la parte de la molécula que está distante del eventual sitio de corte de Dicer contiene una región que es sustancialmente complementaria/homóloga del ARNm diana; y (2) la región del tallo que está próxima al sitio de corte de Dicer (es decir, la región adyacente al bucle) no está relacionada o está solamente parcialmente relacionada (por ejemplo, 5 complementaria/homóloga) con el ARNm diana. El contenido de nucleótidos de esta segunda región puede seleccionarse basándose en varios parámetros incluyendo pero sin limitación los rasgos o perfiles termodinámicos.

Los ARNhp modificados pueden conservar las modificaciones en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. En realizaciones ejemplares, en casos en los que la horquilla es una horquilla dextrógira (por ejemplo, 5'-S-bucle-AS-3') que contiene salientes de 2-6 nucleótidos en el extremo 3' de la molécula, pueden añadirse modificaciones de 2'-O-metilo a nucleótidos en la posición 2, posiciones 1 y 2, o posiciones 1, 2 y 3 en el extremo 5' de la horquilla. Además, el procesamiento con Dicer de horquillas con esta configuración puede conservar el extremo 5' de la cadena con sentido intacta, conservando de este modo el patrón de modificación química en la doble cadena después del procesamiento con Dicer. La presencia de un saliente 3' en esta configuración puede ser particularmente ventajosa ya que las moléculas de extremos romos que contienen el patrón de modificación prescrito pueden procesarse adicionalmente por Dicer de tal modo que los nucleótidos que portan las modificaciones 2' se retiran. En casos en los que el saliente 3' está presente/conservado, la doble cadena resultante que porta los nucleótidos modificados con sentido puede tener rasgos altamente favorables con respecto a la especificidad y funcionalidad de silenciamiento. Se describen ejemplos de patrones de modificación ejemplares en detalle en la 20 Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050223427 y las Publicaciones de Patente Internacional N° WO 2004/090105 y WO 2005/078094.

Los ARNhp pueden comprender secuencias que se seleccionaron de forma aleatoria, o de acuerdo con cualquier procedimiento de selección de diseño racional. Por ejemplo, se describen algoritmos de diseño racional en la 25 Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/045543 y la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20050255487. Adicionalmente, puede ser deseable seleccionar secuencias completamente o en parte basándose en perfiles de estabilidad interna promedios ("AISP") o perfiles de estabilidad interna regional ("RISP") que pueden facilitar el acceso o el procesamiento por maquinaria celular.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo

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

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

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

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

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

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

5 aproximadamente 180% por encima de la línea basal el Día 35. Los niveles de osteocalcina permanecieron elevados por encima de la línea basal hasta al menos aproximadamente el Día 77.

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

15 35%, 55% y 55% por debajo de la línea basal, respectivamente, y los niveles permanecieron por debajo de la línea basal cuando se controlaron a continuación. Se proporciona una comparación de los niveles de todos los biomarcadores controlados en la Figura 5.

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

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

30 el Día 84 en pacientes a los que se administró una dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg.

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

40 **ASPECTOS ADICIONALES NUMERADOS**, No forman parte de la materia objeto reivindicada a menos que así se reivindique

(1) Un método para inhibir la reabsorción ósea en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un agente de unión a esclerostina en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para reducir el nivel sérico de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos un 20 % en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas de haber comenzado el tratamiento,

45 y donde se inhibe la reabsorción ósea.
 (2) El método de (1), donde la cantidad de agente de unión a esclerostina aumenta un marcador de la formación de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en nivel sérico de fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), nivel sérico de la extensión amino-terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y el nivel sérico de osteocalcina (OstCa), en al menos un 20 % en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas de haber comenzado el tratamiento.

50 (3) El método de (1), donde la cantidad de agente de unión a esclerostina no da como resultado hipocalcemia o hipercalcemia.

(4) Un método para aumentar la densidad mineral del hueso en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto un agente de unión a esclerostina en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg,

60 donde la cantidad es eficaz para (a) reducir el nivel sérico de CTX en al menos un 20 % en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas de haber comenzado el tratamiento, y (b) aumentar el nivel sérico de un marcador de la formación de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en nivel sérico de fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), nivel sérico de la extensión amino-terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y nivel sérico de osteocalcina (OstCa), en al menos un 20 % en comparación con niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas después de haber comenzado el tratamiento,

65 y donde se aumenta la densidad mineral del hueso.

- (5) El método de (4), en donde se aumenta la densidad mineral del hueso de la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente un 1 %.
- (6) El método de (5), donde la densidad mineral del hueso en la columna aumenta en al menos aproximadamente un 1 %.
- 5 (7) El método de (4), donde la densidad mineral del hueso aumenta en el intervalo de aproximadamente 1 a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la densidad mineral del hueso normal de un adulto joven sano.
- (8) El método de (4), donde la densidad mineral del hueso aumenta en el intervalo de aproximadamente 0 a 1 desviaciones estándar por debajo de la densidad mineral del hueso normal de un adulto joven sano.
- 10 (9) Un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en un sujeto, comprendiendo el método
- (a) administrar al sujeto un agente de unión a esclerostina en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral del hueso en el hueso de la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente un 3 % y
- 15 (b) administrar al sujeto un agente de unión a esclerostina en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral del hueso.
- (10) El método de (9), donde el primer periodo de tiempo es de 3 meses o menos.
- 20 (11) El método de la reivindicación (9), donde el segundo periodo de tiempo es de al menos 6 meses.
- (12) El método de la reivindicación (9), donde la densidad mineral del hueso en la columna se aumenta el al menos aproximadamente un 3 %.
- (13) Un método para tratar un trastorno relacionado con los huesos en un ser humano que padece o está en riesgo de padecer hipocalcemia o hipercalcemia, comprendiendo el método administrar al ser humano un agente
- 25 de unión a esclerostina en una cantidad terapéuticamente eficaz de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.
- (14) El método de (13), donde la hipocalcemia o la hipercalcemia es el resultado de la enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario, pseudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, eliminación de magnesio, hipermagnesemia grave, deficiencia de vitamina D,
- 30 hiperfosfatemia, pancreatitis aguda, síndrome del hueso hambriento, quelación, metástasis osteoblásticas, septicemia, cirugía, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipoparatiroidismo, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, histoplasmosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histiocitosis X, linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, neumonía, granulomas inducidos por silicona, administración de diuréticos de tiazida o litio o inmovilización.
- 35 (15) Un método para tratar un trastorno relacionado con el hueso en (a) un ser humano en el que está contraindicado el tratamiento con una hormona paratiroidea o un análogo de la misma o (b) un ser humano en el que está contraindicado el tratamiento con bifosfonato, comprendiendo el método administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de unión a esclerostina de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.
- 40 (16) El método de uno cualquiera de (1) a (15), donde se administra una cantidad de agente de unión a esclerostina al sujeto una vez cada dos semanas.
- (17) El método de uno cualquiera de (1) a (15), donde se administra una cantidad de agente de unión a esclerostina al sujeto una vez al mes.
- 45 (18) El método de uno cualquiera de (1) a (17), donde el agente de unión a esclerostina bloquea de manera cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 a esclerostina.
- (19) El método de uno cualquiera de (1) a (18), donde el agente de unión a esclerostina se bloquea de manera cruzada a partir de la unión a esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1,
- 50 Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24.
- (20) El método de uno cualquiera de (1) a (17), donde el agente de unión a esclerostina es un anticuerpo o fragmento del mismo que muestra una afinidad de unión por esclerostina de SEQ ID NO: 1 de menos que o igual a 1×10^{-7} M.
- 55 (21) El método de (20), donde el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende: a) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 54, 55 y 56 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 51, 52 y 53; b) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 60, 61 y 62 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 57, 58 y 59; c) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 45, 46 y 47; d) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 42, 43 y 44 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 39, 40 y 41; e) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 275, 276 y 277 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 287, 288 y 289; f) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 278, 279 y 280 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 290, 291 y 292; g) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 245, 246 y 247; h) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 81, 99 y 100 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 248, 249 y 250; i) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 101, 102 y 103 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 251, 252 y 253; j) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 104, 105 y 106 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 254, 255 y 256; k) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 107, 108 y 109 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 257, 258 y 259; l) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 110, 111 y 112 y
- 60
- 65

- secuencias CDR de las SEQ ID NO: 260, 261 y 262; m) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 281, 282 y 283 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 293, 294 y 295; n) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 113, 114 y 115 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 263, 264 y 265; o) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 284, 285 y 286 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 296, 297 y 298; p) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 116, 237 y 238 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 266, 267 y 268; q) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 239, 240 y 241 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 269, 270 y 271; r) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 242, 243 y 244 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 272, 273 y 274; o s) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 358, 359 y 360.
- (22) El método de (21), donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende CDRH-1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 CDR-L2 y CDR-L3 donde (a) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 245, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 246, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 247, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 78, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 79 and CDR-L3 es la SEQ ID NO: 80; o (b) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 269, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 270, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 271, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 239, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 241.
- (23) El método de uno cualquiera de (20) a (22), donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo quimérico.
- (24) Uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para inhibir la reabsorción ósea en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para reducir el nivel sérico de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos un 20 %, en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas de haber comenzado el tratamiento.
- (25) El uso de (24), donde la cantidad de agente de unión a esclerostina aumenta un marcador de la formación de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en nivel sérico de fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), nivel sérico de la extensión amino-terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) y el nivel sérico de osteocalcina (OstCa), en al menos un 20 % en comparación con niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas de haber comenzado el tratamiento.
- (26) El uso de (24) o (25), donde la cantidad de agente de unión a esclerostina no da como resultado hipocalcemia o hipercalcemia.
- (27) Uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para aumentar la densidad mineral del hueso en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, donde la cantidad es eficaz para (a) reducir el nivel sérico de CTX en al menos un 20 % en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento, y (b) aumentar el nivel sérico de un marcador de formación de hueso seleccionado entre el grupo que consiste en nivel sérico de fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), nivel sérico de la extensión amino-terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP), y nivel sérico de osteocalcina (OstCa), en al menos un 20 %, en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento.
- (28) El uso de (27), donde la densidad mineral del hueso de la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón está aumentada en al menos un 1 %.
- (29) El uso de (28), donde la densidad mineral del hueso en la columna está aumentada el al menos aproximadamente un 1%.
- (30) El uso de uno cualquiera de (27) a (29), donde la densidad mineral ósea está aumentada en el intervalo de aproximadamente 1 a 2,5 desviaciones típicas por debajo de la densidad mineral ósea de un adulto joven sano.
- (31) El uso de uno cualquiera de (27) a (29), donde la densidad mineral ósea está aumentada en el intervalo de aproximadamente 0 a 1 desviaciones típicas por debajo de la densidad mineral ósea de un adulto joven sano.
- (32) Uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con los huesos en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un primer periodo de tiempo, donde la cantidad es eficaz para aumentar la densidad mineral ósea en la cadera, columna, muñeca, dedo, tibia y/o talón en al menos aproximadamente un 3 %, seguido de una cantidad de desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un segundo periodo de tiempo eficaz para mantener la densidad mineral ósea.
- (33) El uso de (32), donde el primer periodo de tiempo es de 3 meses o menos.
- (34) El uso de (32) o (33), donde el segundo periodo de tiempo es de al menos 6 meses.
- (35) El uso de uno cualquiera de (32) a (34), donde la densidad mineral del hueso en la columna está aumentada el al menos aproximadamente un 3%.
- (36) Uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con los huesos en un ser humano que padece o está en riesgo de hipocalcemia o hipercalcemia en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.
- (37) El uso de (36), donde la hipocalcemia o la hipercalcemia es el resultado de la enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo primario o secundario, seudohiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo, eliminación de magnesio, hipermagnesemia grave, deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia, pancreatitis aguda, síndrome del hueso hambriento, quelación, metástasis osteoblásticas, septicemia, cirugía, quimioterapia, síndrome de neoplasia, hipoparatiroidismo, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, sarcoidosis, tuberculosis, beriliosis, histoplasmosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histiocitosis X, linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, neumonía, granulomas inducidos por silicona, administración de diuréticos de tiazida o litio o inmovilización.
- (38) Uso de un agente de unión a esclerostina en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con los huesos en (a) un ser humano en el que está contraindicado el tratamiento con una hormona paratiroidea o un análogo de la misma o (b) un ser humano en el que el tratamiento con bisfosfonato está

contraindicado.

(39) El uso de uno cualquiera de (32) a (38) en el que el trastorno relacionado con los huesos se selecciona entre el grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis múltiples hereditarias, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquiosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiepiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthe, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémico (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes y osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con el envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

(40) El uso de uno cualquiera de (24) a (39), donde el agente de unión a esclerostina bloquea de manera cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 a esclerostina.

(41) El uso de uno cualquiera de (24) a (39), donde el agente de unión a esclerostina se bloquea de manera cruzada por la unión a esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24.

(42) El uso de uno cualquiera de (24) a (39), donde el agente de unión a esclerostina es un anticuerpo o fragmento del mismo que demuestra una afinidad de unión por esclerostina de la SEQ ID NO: 1 de menos que o igual a 1×10^{-7} M.

(43) El uso de (42), donde el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende: a) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 54, 55 y 56 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 51, 52 y 53; b) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 60, 61 y 62 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 57, 58 y 59; c) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 48, 49 y 50 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 45, 46 y 47; d) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 42, 43 y 44 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 39, 40 y 41; e) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 275, 276 y 277 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 287, 288 y 289; f) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 278, 279 y 280 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 290, 291 y 292; g) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 245, 246 y 247; h) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 81, 99 y 100 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 248, 249 y 250; i) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 101, 102 y 103 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 251, 252 y 253; j) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 104, 105 y 106 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 254, 255 y 256; k) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 107, 108 y 109 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 257, 258 y 259; l) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 110, 111 y 112 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 260, 261 y 262; m) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 281, 282 y 283 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 293, 294 y 295; n) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 113, 114 y 115 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 263, 264 y 265; o) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 284, 285 y 286 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 296, 297 y 298; p) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 116, 237 y 238 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 266, 267 y 268; q) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 239, 240 y 241 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 269, 270 y 271; r) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 242, 243 y 244 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 272, 273 y 274; o s) secuencias CDR de las SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y secuencias CDR de las SEQ ID NO: 358, 359 y 360.

(44) El uso de (43), donde el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende CDRH-1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1 CDR-L2 y CDR-L3 wherein (a) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 245, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 246, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 247, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 78, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 79 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 80; o

(b) CDR-H1 es la SEQ ID NO: 269, CDR-H2 es la SEQ ID NO: 270, CDR-H3 es la SEQ ID NO: 271, CDR-L1 es la SEQ ID NO: 239, CDR-L2 es la SEQ ID NO: 240 y CDR-L3 es la SEQ ID NO: 241.

(45) El uso de uno cualquiera de (42) a (44), donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo quimérico.

5 (46) Un envase que contiene anticuerpo anti-esclerostina o un fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o fragmento del mismo en una cantidad eficaz para (a) reducir el nivel sérico de telopéptido C de colágeno de tipo I (CTX) en al menos un 20 %, en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento y (b) aumentar el nivel sérico de fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP), el nivel sérico de la extensión amino-terminal del péptido de procolágeno de tipo 1 (PINP) o el nivel serico de osteocalcina (OstCa) en al menos un 20 %, en comparación con los niveles antes del tratamiento o normales, tras 3 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

10 (47) Un envase que comprende una cantidad de un anticuerpo anti-esclerostina de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 450 mg.

15 (48) Un envase que comprende anticuerpo anti-esclerostina o un fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o el fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con los huesos en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg cada dos o cuatro semanas.

20 (49) Un envase que comprende anticuerpo anti-esclerostina o un fragmento del mismo e instrucciones para administrar el anticuerpo o el fragmento del mismo para tratar un trastorno relacionado con los huesos en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg durante un periodo de aproximadamente 3 meses.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 <110> Amgen Inc. Padhi, *et al.*

<120> Métodos de inhibición de la reabsorción del hueso

<130> 31173/43242A

30 <150> 60/973.024

<151> 17-09-2007

<160> 396

35 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 190

<212> PRT

40 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 2

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

10

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

15

<400> 3

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

20

<210> 4

ES 2 581 754 T3

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

5 <400> 4

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

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

15 <400> 5

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

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

<400> 6

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

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

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

<400> 7

ES 2 581 754 T3

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

<210> 8
 <211> 645
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 8

ES 2 581 754 T3

```

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

```

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

 <400> 9

5

```

Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
1          5          10          15

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 10

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

aagacatcaa cttcaccat tgtaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

10

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

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 11

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

5

ES 2 581 754 T3

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

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

5

<400> 12

ES 2 581 754 T3

```

gaggctcagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata      60
tcttctaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt      120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac      180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttcag tatagcctac      240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attractgtgc aagagatgat      300
tacgacgctt ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc      360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccc aactaactcc      420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg      480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc      540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc      600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aagtgggaca agaaaattgt gcccagggat      660
tgtggttgta agccttgcct atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc      720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta      780
gacatcagca aggatgatcc cgaggctccag ttcagctggt ctgtagatga tgtggagggtg      840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagtcaaca gcactttccg ctcagtcagt      900
gaacttecca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggccaac      960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg cagaccgaag      1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt      1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaa      1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac      1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc      1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct      1320
cctggtaaat ga      1332
    
```

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

<400> 13

```

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

```

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

5

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 14

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

5

10

```

acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg      480
gtgaccttgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcacgt gacctggaac      540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac      600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcactggc ccagcgagac cgtcacctgc      660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      780
aagcccaagg atgtgctcac cactactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca cttcccgctc agtcagttaa      960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt     1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gacagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatgg      1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1380
ggtaaatga

```

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

5

<400> 15

```

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

5

<400> 16

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

10

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

15

<400> 17

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

ES 2 581 754 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt      60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc      120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac      180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct      240
gggatccca ggcagtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg      360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      717
    
```

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

5

<400> 19

```

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

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

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

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

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

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
    
```

10

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

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

5

<400> 20

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tctctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatectt tcaacgggtg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
 tattactctg atggtagagt ccctcgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta ttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctteccagct 540
 gtccctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtecc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtctc ccattactct gactcctaag 780

10

ES 2 581 754 T3

```

gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt      840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc      900
actttccgct cagtcagtga acttcccata atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag      960
ttcaaagtca gggtaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg     1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact     1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg     1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag     1260
gcaggaaata cttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag     1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata                                     1350

```

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

5

<400> 21

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
 465

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

5

<400> 22

atgggatgga actggatcct tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
 gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
 tgtaaggett ctggatacac attcaactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
 gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acgggtggtac tacctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagttctatt actgtgcaag atcccattat 360
 tacttcgatg gtagagctcc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacacccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaacta actccatggt gacctggga tgccctggtea agggctatct cectgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagctcg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
 agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgcccga gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcccaaggtc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccggagg tccagttcag ctggtttcta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtcc 1020
 aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccctcg agaaaacct ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaggga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagttctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaatactt tcacctgctc tctgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctctctg taaatga 1407

10

ES 2 581 754 T3

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

5

<400> 23

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

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

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

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

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

Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

10

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

15

ES 2 581 754 T3

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc      60
atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggttagcctg gtttcagcag      120
aaaccagggc agcctcccaa gtcctcgatt tctgatgcat ccgatctggc atctggggtc      180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg      240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct      300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc      360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac      420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggagattg atggcagtga acgacaaaat      480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      540
accctcaogt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag          654
    
```

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

10 <400> 25

```

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

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 26

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctectgc tgctctgget cccaggtgcc 60
 acatttgcc aagtgctgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactggtt agcctggttt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
 ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
 tatgctttcg ggggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420

10

ES 2 581 754 T3

```

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

```

- <210> 27
- <211> 433
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Anticuerpo humanizado
- 15 <400> 27

```

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

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

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

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
          50          55          60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
          65          70          75          80

Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
          85          90          95

Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          100          105          110

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

Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
          130          135          140

Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His

```

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

ES 2 581 754 T3

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

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

Lys

5 <210> 28
 <211> 1302
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 28

```

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc      60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca      120
ggggaggggc tggaatggat cggaaaccatt gattctgggtg gtaggacgga ctacgcgagc      180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc      240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgccg gaaattggaa cttgtggggc      300
caaggcaccc tcgtcacctg ctcgagcgtt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg      360
gcccctggat ctgctgccca aactaactcc atgggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc      420
tatttcctct agccagtgac agtgacctgg aactctggat cctgtccag cgggtgtgcac      480
accttcccag ctgtcttcca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc      540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccgggc cagcagcacc      600
aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttcta agccttgcct atgtacagtc      660
ccagaagtat catctgtctt catcttccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact      720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag      780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag      840
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc      900
aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgcagctt tcctgcccc catcgagaaa      960
accatctcca aaaccaaaag cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc     1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct     1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact     1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag     1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac     1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga                          1302
    
```

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

ES 2 581 754 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Anticuerpo humanizado

10

<400> 29

```

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

Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20          25

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

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

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

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

Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
 100         105         110

Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115         120         125

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 145         150         155         160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

```

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

Ser Pro Gly Lys
 450

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

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Anticuerpo humanizado

15 <400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag      60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc      120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact ggggccgcca ggctccaggg      180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctgggtgga ggacggacta cgcgagctgg      240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt      300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa      360
ggcacctctg tcaccgtctc gagcgttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc      420
cctggatctg ctgccaaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat      480
ttccctgagc cagtgcagc gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc      540
ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca getcagtgc tgtcccctcc      600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccgccag cagcaccaag      660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca      720
gaagtatcat ctgtcttcat ctcccccca aagcccaagg atgtgtctac cattaactctg      780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc      840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag      900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat      960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc     1020
atctccaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag     1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa     1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag     1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc     1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac     1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga                               1359
    
```

20 <210> 31
 <211> 213

ES 2 581 754 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 31

5

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

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

10

<400> 32

15

ES 2 581 754 T3

```

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
ctaactctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc      120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccttctctgc      180
ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggetgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacagtt cggtgctggg      300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag      642

```

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

5

<400> 33

```

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

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

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

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

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

```

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 34

atgcatttc aagtgcagat ttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
 agagggcaaa ttgtttctcac ccagttctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccctaa tctgcagtgcc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctggggtt tggagtccct 240
 gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cagttcgggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccocaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

5

10

ES 2 581 754 T3

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

5

<400> 35

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

ES 2 581 754 T3

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

Lys

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

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 36

caggttactc	tgaagagtc	tggccctggg	atattgcagc	cctcccagac	cctcagtctg	60
acttgttctt	tctctgggtt	ttcactgagc	acttctggta	tgggtgtagg	ctggattcgt	120
caccatcag	ggaagaatct	ggagtggctg	gcacacattt	ggtaggatga	tgtcaagcgc	180
tataaccag	tectgaagag	ccgactgact	atctccaagg	atacctecaa	cagccaggta	240
ttctcaaga	tcgccaatgt	ggacactgca	gatactgcca	catactactg	tgtcgaata	300
gggactttg	attacgacga	ggagtattat	gctatggact	actggggta	aggaacctca	360
gtcatcgtct	cctcagccaa	aacgacacc	ccatctgtct	atccactggc	ccttggatct	420
gctgccc aaa	ctaactccat	ggtgaccctg	ggatgcctgg	tcaagggcta	tttccctgag	480
ccagtgcag	tgacctggaa	ctctggatcc	ctgtccagcg	gtgtgcacac	cttcccagct	540
gtcctgcagt	ctgaccteta	cactctgagc	agctcagtga	ctgtcccctc	cagcaacctg	600
cccagcgaga	ccgtcacctg	caacgttgcc	cacccggcca	gcagcaccaa	ggtggacaag	660
aaaattgtgc	ccagggattg	tggttgtaag	ccttgcatat	gtacagtccc	agaagtatca	720
tctgtcttca	tcttcccccc	aaagcccaag	gatgtgctca	ccattactct	gactcctaag	780
gtcacgtgtg	ttgtggtaga	catcagcaag	gatgatcccg	aggtccagtt	cagctggttt	840
gtagatgatg	tggaggtgca	cacagctcag	acgcaacccc	gggaggagca	gttcaacagc	900
actttccgct	cagtcaagtga	acttcccata	atgcaccagg	actggctcaa	tggcaaggag	960
ttcaa atgca	gggtcaacag	tgcagcttcc	cctgccccca	tcgagaaaac	catctccaaa	1020
accaaaggca	gaccgaaggc	tccacagggtg	tacaccattc	cacctcccaa	ggagcagatg	1080
gccaaggata	aagtcagtct	gacctgcattg	ataacagact	tcttccctga	agacattact	1140
gtggagtggc	agtggaatgg	gcagccagcg	gagaactaca	agaacactca	gcccatactg	1200
gacacagatg	gctcttactt	cgtctacagc	aagctcaatg	tgcagaagag	caactgggag	1260
gcaggaaata	ctttcacctg	ctctgtgtta	catgagggcc	tgcacaacca	ccatactgag	1320
5	aagagcctct	cccactctcc	tggtaaatga			1350

<210> 37

<211> 468

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 37

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

10 atgggcaggc ttacttcttc attctctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60

ES 2 581 754 T3

```

gttactctga aagagctcgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctgggatgg gtgtaggctg gattcgtcac      180
ccatcagga agaatctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgtat      240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc      300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag      360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct      480
gccaaacta actccatggg gaccctggga tgccctggca agggctatct cctgagcca      540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacct cccagctgtc      600
ctgcagctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc      660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggg ggacaagaaa      720
attgtgccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agcttccct gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cttactgtg      1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac      1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca      1320
ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag      1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                           1407

```

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

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser
 1 5

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

15 <400> 40

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

Gly

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

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 41

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

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 42

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

15

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 43

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
1 5

25

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 44

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
1 5

35

<210> 45

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 45

40

Asp Cys Tyr Met Asn
1 5

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

45

<213> *Mus musculus*

<400> 46

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

Gly

50

<210> 47

<211> 16

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

55

ES 2 581 754 T3

<400> 47

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

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

10 <400> 48

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

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

20 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

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

<400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

30 <210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5

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

45 <400> 52

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

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

<400> 53

55 Asn Trp Asn Leu
 1

<210> 54

ES 2 581 754 T3

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

5 <400> 54

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

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

10

<400> 55

15

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

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

20

<400> 56

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

25

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

30

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
 1 5

35

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

40

<400> 58

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

45

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

50

<400> 59

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

55

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

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 60

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

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 61

15 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5

25 <210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 63

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

Trp Arg Pro Ser
20

35 <210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 64

40

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

Arg Pro Ser Gly
20

45 <210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 65

ES 2 581 754 T3

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

Pro Ser Gly Pro
 20

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

5

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

Ser Gly Pro Asp
 20

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

10

15

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

Gly Pro Asp Phe
 20

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

20

25

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

Pro Asp Phe Arg
 20

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

30

35

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

Asp Phe Arg Cys
 20

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

40

ES 2 581 754 T3

<400> 70

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

5
 <210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5

15
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20
 <400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

25
 <210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30
 <400> 73

Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5

35
 <210> 74
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

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

45
 <400> 74

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

50
 <210> 75
 <211> 133

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Polipéptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10 <400> 75

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

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

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

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

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

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

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

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

 Val Glu Ile Lys Arg
 130

 15 <210> 76
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <400> 76

ES 2 581 754 T3

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccaactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcaact 180
 ggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240

 tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tggggcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

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

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

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

15 <400> 77

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

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

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

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

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

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

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

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

 Val Ser Ser
 130

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

ES 2 581 754 T3

<400> 78

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

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

10 <400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

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

20 <400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

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

<400> 81

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

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

<400> 82

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

Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
20

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

45 <400> 83

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

Leu Glu Asn Asn
20

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

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 84

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

Glu Asn Gly Gly
20

5

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

10 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 85

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

Ser Glu Tyr Ser
20

15

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

20 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 86

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

25

<210> 87

<211> 25

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

30

<400> 87

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

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
20 25

35

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 88

40

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

Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
20

<210> 89

<211> 25

<212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 89

5

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

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

10

<400> 90

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

15

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

20

<400> 91

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

25

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

30

<400> 92

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

35

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

40

<400> 93

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

45

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

<400> 94

ES 2 581 754 T3

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

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
 20

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

10
 <400> 95

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

Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 20

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

<400> 96

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

20
 Phe Arg

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

<400> 97

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

30
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20

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

<400> 98

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

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

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

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

ES 2 581 754 T3

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

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

10 <400> 101

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

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

20 <400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

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

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 104

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

40 <210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

50 <210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

55 <400> 106

ES 2 581 754 T3

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

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

<400> 107

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

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

<400> 108

20 Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

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

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

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

35 <400> 110

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

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

45 <400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

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

<400> 112

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

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

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

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

5

ES 2 581 754 T3

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca      60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga      120
tcctccceca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaciaa tcaccagagt ggaggctgaa      240
gatgetgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agctgaaacg ggetgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc      360
agtgagcagt taacatctgg aggtgectca gtctgtgtgt tcttgaaciaa cttctacccc      420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaaac gacaaaatgg cgtcctgaac      480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg      540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca      600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                          642

```

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

5

<400> 119

```

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

```

```

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 120

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

5

10

ES 2 581 754 T3

```

ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt      240
gttcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtgagg      300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccactt cacgttcggg      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgct      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgtgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag                      708

```

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

5

<400> 121

```

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

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

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

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

Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85           90           95

Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
100          105          110

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

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

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

```

10

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

5 <210> 122
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 122

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

10
 15 <210> 123
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 123

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 124

ES 2 581 754 T3

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60
gttcagggtgc agcagtcctgg gccagaactt gtgaagccag ggcctcagt caagttgtcc	120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct	180
gaacagggcc tggagtggat tggaaaggctt gatcctgagg atgggtgaaag tgattatgcc	240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt	300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac	360
gatggtacct acaccttttt tcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgctgc ccaaactaac	480
tccatggtga ccttgggatg cctggtcaag ggctatctcc ctgagccagt gacagtgacc	540
tggaaactctg gatecctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac	600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc	660
acctgcaacg ttgcccaccg gccccagcgc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg	720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctcatcttc	780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggctac gtgtgttgtg	840
gtagacatca gcaaggatga tcccagaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag	900
gtgcacacag ctcagaagca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc	960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc	1020
aacagtgacg ctttcctgc ccccatcgag aaaaccatct caaaaccaa aggcagaccg	1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc	1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt	1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagocca tcatggacac agatggctct	1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc	1320
acctgctctg tgttacatga ggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac	1380
tctcctggta aatga	1395

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

<400> 125

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

5

10

ES 2 581 754 T3

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

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

<400> 126

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactggtt ccagcagaag 120
 tcagacacct cccccaaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180

5

10

ES 2 581 754 T3

```

gttcgcttca gtggcagtggt atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag      240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacttcggc      300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgac caactgtatc catcttccca      360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      420
taccocaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      600
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag      648

```

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

5

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

5

<400> 128

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

10

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

15

<400> 129

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

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

ES 2 581 754 T3

			20					25					30			
Tyr	Leu	His	Trp	Met	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Thr	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ser	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe	
			100					105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Ile	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	
		115						120					125			
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	
	130					135					140					
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	
			180					185					190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	
		195					200					205				
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	
	210					215					220					
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	
				245					250					255		
Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	
			260					265					270			

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

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

<400> 130

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
 tcctgcaacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
 cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
 gaccocgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccae cacagcctac 240
 ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagagcgg 300

5

10

ES 2 581 754 T3

gattatttcc acgatggtac ctectactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
 atcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtct atccactggc ccttggatct 420
 gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct 540
 gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccc aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaa atgca ggg tcaacag tgcagctttc cctgccccca tgcagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaaatgg gcagccagcg gagaactaca agaaactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaa atga 1350

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

5

<400> 131

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

10

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
 465

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

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctgactcaa cattaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagttcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agagggcggat 360
 tatttccaag atggtacctc ctactggtag ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacacccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggtea agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagctctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cactggcccc 660

10

```

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa      720
attgtgccc a gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct      780
gtcttcatct tccccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc      840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttcta      900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact      960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc     1020
aaatgcaggg tcaacagtg c agctttccct gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc     1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc     1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg     1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac     1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca     1320
ggaaataact tcaactgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag     1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                           1407
    
```

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

5

<400> 133

```

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

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

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

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

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

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

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

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
    
```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

5

<400> 134

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc	60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa	240
gaagatthtg ccaacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg	300
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag cacctcacy	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

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

15

<400> 135

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 136

ES 2 581 754 T3

```

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

```

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

5

<400> 137

```

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

5

<400> 138

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatecta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtaactc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcaacttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtea acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaacaaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagAAC tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

10

ES 2 581 754 T3

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

5

<400> 139

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

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

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

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

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140

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

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

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

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

5

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag      60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa      180
ggaagacccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac      240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac      360
gatgatatac acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa      480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca      540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag      600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag      660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttghtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga .gttcaaatgc     1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                     1401
    
```

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

15 <220>
 <223> Polipéptido sintético

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

20

<400> 141

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 142

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

10

<220>

<221> misc_feature

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 142

ES 2 581 754 T3

```

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

```

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

```

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

```

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

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

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

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

- 5 <210> 144
- <211> 708
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 144

ES 2 581 754 T3

```

atggacatga gggteccccg tcagctcctg gggctcctgc tactctgget ccgaggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagttctcca tctctcctct ccgcatccgt aggcgaccgc      120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa      180
aaaccgggca aagcacetaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt      240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcaetat ttcctcctc      300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc      360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgc acggtggctg caccatctgt ctctcatctc      420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac      480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      660
cagggcctga gctcgccctg cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt      708
    
```

- 5 <210> 145
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 145

```

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
    
```

ES 2 581 754 T3

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

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

```

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt      60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg      120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac      180
aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat      240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg      300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc      360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccacg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc      420
  
```

ES 2 581 754 T3

```

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg      480
acgggtgctgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta      540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag caacttcggc      600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca      660
gttgagcgcga aatggtgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacccctca tgatctéccg gacccctgag      780
gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtae      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc      900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tggagaaaac catctccaaa     1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                           1347

```

5 <210> 147
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 147

```

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

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

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

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

```

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
 465

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

5

<400> 148

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
 tgtaaagcaa gcgcatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
 ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
 caaaaattca aaggagagat tacaatgaca acagacacaa gcaacttcaac agcatatatg 300
 gaactgcat cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgagcagc acttgggtat 360
 gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc aggaacaac agttaccgtc 420
 tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
 tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

10

ES 2 581 754 T3

```

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

```

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

5

<400> 149

```

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

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

5

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca	120
gatggaactc ttaactcct gatctttac acatcaagat tacactcagg agttccatca	180
aggttcagtg gcagtggttc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa	240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaateag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca	360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac	420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg	480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcag	540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca	600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag	645

10

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

15

<400> 151

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

ES 2 581 754 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgctctgct ctctgggaga cagagtcacc      120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca      180
gatggaactc ttaaaactcct gatctctctac acatcaagat tacactcagg agttccatca      240
aggttcagtg gcagtggtgc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg      360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
ccaaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcaoctaca gcatgagcag caccctcacg      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

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

5

<400> 153

```

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

```

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 154

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aaccaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagetec gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac accccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggtaeagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcctgttcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gageagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga cagaaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcacttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcacttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020

10

ES 2 581 754 T3

ggcagaccga aggcctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttgtaa atga 1344

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

5

<400> 155

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

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

Gly Lys
 465

5 <210> 156
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 156

```

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

tcccactctc ctggtaaata a                                     1401
    
```

10
 15 <210> 157
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 581 754 T3

<400> 157

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

210

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

10 <400> 158

ES 2 581 754 T3

```

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

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

 <400> 159

5

```

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

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

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggctct ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatctctc ctgtctgctt ctctgggaga cagagtcacc 120
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttcctgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctteccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttotac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctoacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

10

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

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 161

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

ES 2 581 754 T3

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

<210> 162
 <211> 1341
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 162

ES 2 581 754 T3

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc      300
tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg ggcgagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaaacgac acccccactct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc      420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggtcgaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgccagggg attgtgggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttggg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccocgggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca      1200
gatggtcttt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggagggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctcttggtaa a      1341

```

<210> 163
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 163

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

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

5

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

<210> 164
 <211> 1398
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 164

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcaactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccas 180
 ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300

ES 2 581 754 T3

gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccccct ccagcacctg gccagcagag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165
<211> 214
5 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 165

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln

10

ES 2 581 754 T3

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

<210> 166
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 166

gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagggctctcc	60
atcagttgca	gggcaagtca	agacattagc	aattatttaa	actgggatca	gcagaaacca	120
gatggaactt	ttaaactcct	tatctcttac	acatcaagat	tactctcagg	agteccatca	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccatttacia	cttgaggcaa	240
gaagattttg	ccacttactt	ttgccaacag	ggagatacgc	ttccgtacac	tttcggaggg	300
gggaccaaac	tggaaataaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacca	360
tccagtgagc	agttaacatc	tggagggtgc	tcagtcgtgt	gcttcttgaa	caacttctac	420
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aacgacaaaa	tggcgtcctg	480
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcatgagcag	caccctcagc	540
ttgaccaagg	acgagtatga	acgacataac	agctatacct	gtgaggccac	tcacaagaca	600
tcaacttcac	ccattgtcaa	gagcttcaac	aggaatgagt	gttag		645

10

<210> 167

ES 2 581 754 T3

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

5 <400> 167

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 <210> 168
 <211> 705
 <212> ADN

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 168

```

atgatgcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc      120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactt ttaaactcct tatctttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa      300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatagc ttccgtacac tttcggaggg      360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgct tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc      600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          705

```

5

<210> 169

<211> 447

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 169

```

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

```

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 170
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 170

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaatacta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctctcag ccaaaacgac acccccactt gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcccctgct agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccage 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccgg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggatcag 780

10

tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attecacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

<210> 171
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 171

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

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

Gly Lys
 465

<210> 172
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 172

atgggatgga gctggacctt tetcttccctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac	240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatatac acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgttgcccaa	480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc	780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt	840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat	900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc	960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc	1020
aggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc	1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat	1140

10

ES 2 581 754 T3

aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
 acttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 173
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 173

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

10

ES 2 581 754 T3

180

185

190

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 174
<211> 642
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 174

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttcctgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcacca ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcagc 540
tgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

10

<210> 175
<211> 234
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

<400> 175

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

20

ES 2 581 754 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 176
<211> 702
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

10

ES 2 581 754 T3

tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 177

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

10

ES 2 581 754 T3

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

ES 2 581 754 T3

<210> 178
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 178

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc      120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa ataatccta acagtgggtg tgctggctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc      300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctcag ccaaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat      420
acaactggct cctcgggtgac tctaggatgc ctgggtcaagg gttatttccc tgagccagtg      480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg      540
cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc      600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc      660
agaggggtccc caacacataa accctgtcct ccatgccag ctcctaacct ctgggtgga      720
ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc      780
atggtcacgt gtgtgggtgt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg      840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac      900
agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag      960
gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca     1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag     1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt     1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc     1200
ctggactctg atggttctta ctcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg     1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg     1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa                                     1350
    
```

10 <210> 179
 <211> 469
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 179

ES 2 581 754 T3

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr
145 150 155 160

Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
225 230 235 240

ES 2 581 754 T3

Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 260 265 270

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro
 355 360 365

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380

Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460

Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 180
 <211> 1407
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 180

ES 2 581 754 T3

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctcogca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
gatgatctct acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtcccca cacataaacc ctgtcctcca tggccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg 840
gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctggttc 900
gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagtg cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
cccaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
actaagaaac aggtcactct gacctgatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagt.cctg 1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cacgagggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181
<211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

5

10

ES 2 581 754 T3

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 182
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400>
 182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

5
 10

ES 2 581 754 T3

```

aggttcagtg gcagtggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa      240
gaagattttg ccaattactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg      300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645

```

<210> 183
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 183

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1          5          10          15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20          25          30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35          40          45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50          55          60

Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65          70          75          80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85          90          95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100         105         110

Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115         120         125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln
 130         135         140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145         150         155         160

```

10

ES 2 581 754 T3

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 184
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 184

atgatgtcct ctgetcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgect ctctgggaga cagggctctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccaacttactt ttgccaaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caacctcagc 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

10

<210> 185
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 185

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

ES 2 581 754 T3

20					25					30					
Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
		115					120					125			
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
		130				135					140				
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
		195					200					205			
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
	210					215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
				245					250					255	
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		

ES 2 581 754 T3

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggeccctgg atctgctgcc 420

5

10

ES 2 581 754 T3

caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtectg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcaccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc ttccctgtcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctett acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggttaa atga 1344

<210> 187
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 187

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95

10

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 188
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400>

atgggatgga gctggacctt tctcttctctc ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag	60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggatatac attcaactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa	180
ggaaagacc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac	240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gttagacaagt cctccaccac agcctacatg	300
gagctccgca gctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac	360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc	420
tcttcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg ccctggatc tgctgccccaa	480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca	540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag	600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag	660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg	720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacgtcc cagaagtatc atctgtcttc	780

188

10

ES 2 581 754 T3

```

atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat      900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggcacacagat     1260
ggtcttact tcctctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     1320
actttcaact gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210> 189
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 189

```

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ser Pro Gly
1           5           10           15
Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20           25           30
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
35           40           45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
50           55           60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65           70           75
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85           90           95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
100          105          110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115          120          125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

```

10

ES 2 581 754 T3

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 190
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 190

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
 atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
 tectcecca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccttggtcgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacggt cggtgctggg 300
 accaagctgg agctgaaaag ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgectca gtcgtgtgct tcttgaacia cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgctcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcaacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

10

<210> 191
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 191

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

ES 2 581 754 T3

Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
 20 25 30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60

Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 192
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 192

10 atggatttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc /60

ES 2 581 754 T3

```

agaggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag      120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag      180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcct      240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtcctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag      300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt      360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc      480
taccceaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc      600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgctag      708
    
```

<210> 193
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 193

5

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
 1                5                10                15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20                25                30

Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35                40                45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50                55                60

Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65                70                75

Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85                90                95

Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100               105               110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115               120               125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
    
```

10

ES 2 581 754 T3

130																			
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val				
145					150					155					160				
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala				
				165					170					175					
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro				
			180					185						190					
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro				
		195					200					205							
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly				
	210					215					220								
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile				
225					230					235					240				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys				
				245					250						255				
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln				
			260					265						270					
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln				
		275					280					285							
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu				
	290					295					300								
Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg				
305					310					315					320				
Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
				325					330						335				
Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro				
			340					345						350					
Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr				
		355					360					365							
Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln				
	370					375					380								

ES 2 581 754 T3

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 194
<211> 1338
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 194

```

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg      60
tcctgcacag cttctggcct cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg      120
cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt      180
gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctcaa cacagcctac      240
ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac      300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct      360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact      420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggetatt tccctgagcc agtgacagtg      480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct      540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctca gcacctggcc cagcgagacc      600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc      660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcate      720
tccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaagggt cacgtgtggt      780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg      840
gagggtgcaca cagctcagac gcaacccogg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca      900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg      960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga     1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa     1080
gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag     1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc     1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact     1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc     1320
cactctcctg gtaaataga                                     1338
    
```

10

<210> 195
<211> 464
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15

ES 2 581 754 T3

<400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile
 35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205

ES 2 581 754 T3

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 196
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 196

ES 2 581 754 T3

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa      60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caagggtgcc      120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct      180
gaccagggcc tggagtggat tggagggtt gatcctgaca atgggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta      300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac      360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca      420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatctcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag taccatctgt ctctcatctc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccaggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctgagacgca acccccggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttcctctg ccccatcgag aaaaccatct ccaaaccacaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
tctcctggta aatga                                             1395

```

<210> 197
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

5

10

ES 2 581 754 T3

```

1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35           40           45
Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
65           70           75           80
Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100          105          110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115          120          125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130          135          140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145          150          155          160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180          185          190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195          200          205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

```

<210> 198
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttctccc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

ES 2 581 754 T3

```

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatthaa actggtatca gcagaaacca      120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccacg      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa      240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag                          645

```

<210> 199
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 199

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1                               5 10 15
Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
 85 90 95
Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

```

10

ES 2 581 754 T3

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 200
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400>
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
 gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgect ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccctcg 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatagc ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 420
 tccagtgage agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcag 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

200

10

<210> 201
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 201

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

ES 2 581 754 T3

1				5						10						15
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	
			20					25					30			
Asn	Met	His	Trp	Met	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
	50					55					60					
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	
			100					105					110			
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	
		115					120					125				
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	
	130					135					140					
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
145					150					155					160	
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
				165					170					175		
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	
			180					185						190		
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	
		195					200					205				
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	
	210					215					220					
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	
				245					250					255		

ES 2 581 754 T3

Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300

Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320

Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350

Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415

Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430

His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 202
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 202

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatecta acagtgggtg ttctggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300

5

10

ES 2 581 754 T3

```
tactatggta actacgagga ctggatattc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc      360
gtctcctctg ccaaaaacgac acccccacatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc      420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtaagg gctatttccc tgagccagtg      480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg      540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc      600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt      660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc      720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taaggtcacg      780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat      840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc      900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa      960
tgcagggtca acagtgcagc ttcccttgc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag      1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag      1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca      1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga      1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc      1320
ctctcccact ctcttgtaa atga      1344
```

<210> 203
 <211> 466
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 203

5

```
Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly
 1          5          10          15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
          20          25          30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
          35          40          45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
 50          55          60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
 65          70          75          80
```

10

ES 2 581 754 T3

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
195 200 205

Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
225 230 235 240

Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
245 250 255

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
260 265 270

Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
290 295 300

Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

ES 2 581 754 T3

Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400

Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 204
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctcgggtgt cctctctgag 60
 gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
 cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
 tctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgccc aa 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgectg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgtctctgag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcactg gcccagcgag 660

10

ES 2 581 754 T3

```

accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg      720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc      780
atcttcccc  caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt      840
gttgrggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat      900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc      960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     1020
agggccaaca gtgcagcttt ccttgcccc  atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggc     1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat     1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg     1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat     1260
ggctcttact tcacttacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat     1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     1380
tcccactctc ctggtaatg a                                     1401

```

<210> 205
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 205

```

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
      20           25           30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
      35           40           45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50           55           60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65           70           75

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
      85           90           95

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
      100          105          110

Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

```

10

ES 2 581 754 T3

	115		120		125															
Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp					
	130					135					140									
Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val					
145					150					155					160					
Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met					
				165					170					175						
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser					
			180					185					190							
Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys					
		195					200					205								
Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys														
	210					215														

<210> 206
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 206

cagattgttc	tcaccagtc	tcagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	gaaggtcacc	60
atgacctgca	gggccagctc	aagtgttaact	tccagttact	tgaactggta	ccagcagaag	120
ccaggatctt	ccccaaaact	ctggatttat	agcacaatcca	acctggcttc	aggagtccca	180
gctcgcttca	gtggcagtg	gtctgggacc	tcttactctc	tcacaatcag	cagtgtggag	240
gctgaggatg	ctgccactta	ttactgccag	cagtatgatt	ttttcccatc	gacgttcggt	300
ggagggacca	agctggaaat	caagcgggct	gatgctgcac	caactgtatc	catcttccca	360
ccatccagtg	agcagttaac	atctggaggt	gcctcagtcg	tgtgcttctt	gaacaacttc	420
taccocaaag	acatcaatgt	caagtggag	attgatggca	gtgaacgaca	aatggcgctc	480
ctgaacagtt	ggactgatca	ggacagcaaa	gacagcacct	acagcatgag	cagcaccctc	540
acgttgacca	aggacgagta	tgaacgacat	aacagctata	cctgtgaggc	cactcacaag	600
acatcaactt	caccatcgt	caagagcttc	aacaggaatg	agtgt		645

10

<210> 207
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 207

ES 2 581 754 T3

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
1 5 10 15

Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
20 25 30

Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110

Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165 170 175

Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195 200 205

Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
210 215 220

Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 208
<211> 711
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5

<400> 208

ES 2 581 754 T3

```

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc      60
agaggacaga ttgttctcac ccagttctca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag      180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga      240
gtcccagctc gcttcagtg gagggtgctt gggacctctt actctctcac aatcagcagt      300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg      360
ttcggtaggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc      420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac      480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaaagattg atggcagtga acgacaaaat      540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc      600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact      660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t              711

```

<210> 209
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 209

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1              5              10              15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20              25              30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35              40              45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85              90              95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100             105             110

```

10

ES 2 581 754 T3

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125

Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140

Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365

ES 2 581 754 T3

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 210
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 210

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatectccaa cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagctt attactgtgc aagagagacg 300
 gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggctcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
 aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggctatt tccttgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatecct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagctt 540
 gacctctaca ctctgagcag ctccagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca ccoggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcacc tgtcttccac 720
 ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaagggt cacgtgtggt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccagag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaaac ttccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagctctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctctcg gtaaa 1335

10

ES 2 581 754 T3

<210> 211
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 211

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 His Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
 130 135 140
 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160
 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190

ES 2 581 754 T3

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 212
 <211> 1392

<212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 212

5

```

atgggatgga actggatcct tctcttctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag      60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat      180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac      240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg      300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc      360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      420
gccccaaacga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      480
tccatgggtga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatctcc ctgagccagt gacagtgacc      540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacacctcc cagctgtcct gcagtctgac      600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc      660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctccatcttc      780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg      840
gtagacatca gcaaggatga tcccggagtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      900
gtgcacacag ctgagcgcga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc     1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaaccaa aggcagaccg     1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac     1380
tctcctggta aa                                     1392
    
```

<210> 213
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 213

ES 2 581 754 T3

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85 90 95
 Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 214
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

ES 2 581 754 T3

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcac ccgttgggta ccgagtaaca      60
atcacatgcc gcgcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcacc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcca caatacgatt tttttccaag cacattcgga      300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacc gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacc cctgcgaagt caccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacagggggag agtgt      645

```

```

5 <210> 215
   <211> 237
   <212> PRT
   <213> Secuencia artificial

10 <220>
   <223> Polipéptido sintético

   <220>
   <221> MISC_FEATURE
   <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 215

```

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1           5           10           15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
                20           25           30

```

ES 2 581 754 T3

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
 115 120 125
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

- 5 <210> 216
- <211> 711
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 216

ES 2 581 754 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga      120
gtaacaatca catgccgcgc ctcactctca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa      180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactc cgcacagga      240
gttcctcttc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca      300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca      360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc      420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat      480
aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt      540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc      600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcaac      660
catcagggcc tgagctcggc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t              711

```

5 <210> 217
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 217

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35          40          45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

```

ES 2 581 754 T3

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

- <210> 218
- <211> 1341
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

- <400> 218

5

10

15

```

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt      60
agttgcaaag catctggata cacatctacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc      120
cctggacaaa gacttgaatg gatggggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac      180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat      240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact      300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggctcaag gaaccactgt taccgtctct      360
agtgcctcca ccaagggecc ateggtcttc cccctggcgc cctgctccag gageacctcc      420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg      480
tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtec      540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcaactt cggcaccag      600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag      660
    
```

ES 2 581 754 T3

```

cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc      720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcctgatct cccggacccc tgaggtcacg      780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc      900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc      1200
gacggtcctt tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtctctt catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctcctgt  ctccgggtaa a      1341

```

- 5 <210> 219
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 219

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1           5           10           15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20           25           30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35           40           45

Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
50           55           60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
65           70           75           80

His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
85           90           95

```

ES 2 581 754 T3

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

ES 2 581 754 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

- 5 <210> 220
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt      120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct      180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat      240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatatg      300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc      360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt      420
gcctccacca agggcccac ggtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag      480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg      540
    
```

ES 2 581 754 T3

tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 600
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgcctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 saatgttggtg tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaaggg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
 ggctcttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tcctgtctc cgggtaaa 1398

- 5 <210> 221
- <211> 215
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 221

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20 25 30
 His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

ES 2 581 754 T3

65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Iyr	Iyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Iyr	Pro
				85					90					95	
Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
			100					105					110		
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
		115					120					125			
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
	130					135					140				
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
145					150					155					160
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
				165					170					175	
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Iyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
			180					185					190		
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
		195					200					205			
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
	210					215									

5 <210> 222
 <211> 645
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 222

gacatccaga	tgaccocagtc	tecatcctcc	ctctcagcat	ccgtaggcga	tagagttaca	60
ataacatgca	gcgtatcadc	aactatatca	tcaaatcadc	ttcattgggt	ccaacagaaa	120
cccggcaaa	g	cacctaaatc	acttatatac	ggcacatcaa	atctcgcadc	180
tcaagatttt	caggctctgg	ctcaggcacc	gactttactc	ttacaatadc	ctccctccaa	240
cccgaagact	tcgcaacctc	ctactgtcaa	caatgggtct	catatccact	cacatttggc	300

ES 2 581 754 T3

```

ggcggcaciaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc      480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg      540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag      600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt      645

```

5 <210> 223
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 223

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
          35          40          45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
 50          55          60

Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65          70          75

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
          85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
          100          105          110

Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130          135          140

```

ES 2 581 754 T3

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

5 <210> 224
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 224

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagttcca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
 gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa 180
 cagaaccg gcaaacacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcacaggc 240
 gttccttcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatectcc 300
 ctccaaccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360
 tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaactt ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
 aacttctatc ccagagagggc caaagtacag tgggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
 aactccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
 accctgacgc tgagcaaaagc agactacgag aaacacaaag tctadgctg cgaagtcacc 660
 catcagggcc tgagctcggc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

20 <210> 225
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polipéptido sintético

ES 2 581 754 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5 <400> 225

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

ES 2 581 754 T3

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys
 450

<210> 226
 <211> 1353

ES 2 581 754 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 226

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat      180
gaccogaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac      240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg      300
gattatttcc acgatggtae ctctactcgg tacttctgat tctggggccg tggcaccctg      360
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ceatcgggtc tccccctggc gccctgctcc      420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggetgcctgg tcaaggacta cttccccgaa      480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct      540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac      600
ttcggcacc cagacctaac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac      660
aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca      720
ggaccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc      780
cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac      840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc      900
aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggctcccag cccccatcga gaaaaccatc     1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag     1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccctggta aaggcttcta ccccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc     1200
atgtggact ccgacggctc cttcttctct tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg     1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtctetgca caaccactac     1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                  1353

```

10 <210> 227
<211> 470
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polipéptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 227

ES 2 581 754 T3

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile
35 40 45

Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115 120 125

Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

ES 2 581 754 T3

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 228
 <211> 1410
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

5 <220>
<221> misc_feature
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 228

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagctctg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc      120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct      180
ggacaagggc ttgagtggat tgggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac      240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg      300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccctgtatt actgtgagag agaggcggat      360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc      420
accgtcteta gtgeetccac caagggecca teggtcttc ccctggcgcc ctgctccagg      480
agcacctccg agagcacagc ggcctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg      540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc      600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      660
ggcaccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      720
acagttgagc gcaaatgtt tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga      780
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct      840
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac      960
agcagcttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcaec aggactggct gaacggcaag     1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc     1080
aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag     1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaaag gcttctaccc cagcgacatc     1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg     1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg     1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     1380

cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa      1410

```

15 <210> 229
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25

ES 2 581 754 T3

<400> 229

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180

185

190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

- 5 <210> 230
- <211> 639
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Polinucleótido sintético

<220>

ES 2 581 754 T3

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 230

5
 gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agtcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggc cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gatcttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
 accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggc gcaccatctg tctcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
 agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 231
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 231

ES 2 581 754 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
100 105 110

Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 232
<211> 705
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Polinucleótido sintético
<220>

<221> misc_feature

ES 2 581 754 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 232

```

atggacatga gggtecccg cagctcctg gggctcctgc tgetctggct cccaggtgcc      60
agatgtgaca tccagttgac ccagctctca tccttctgt ctgcatctgt aggagacaga      120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa      180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tggggtecca      240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag      300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cacgttcggc      360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      600
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgccaagt caccatcag      660
ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                               705

```

5

<210> 233

<211> 447

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 233

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20           25           30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35           40           45

```

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

ES 2 581 754 T3

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

- 5 <210> 234
- <211> 1341
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 234

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180

gccccgaagt tcccgggcaa ggteaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggetgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300

taecatggta cctacacctg gtttcttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360

agtgcctcca ccaagggcc atcgggtcttc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

ES 2 581 754 T3

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgcctt ccagcaactt cggcacccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggctc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacggggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgggtc gcgtcctcac cgttgtgca caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaaag cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtea gctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctctc cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctcct gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

- 5 <210> 235
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Polipéptido sintético
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- 15 <400> 235

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

ES 2 581 754 T3

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
 85 90
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

- <210> 236
- <211> 1398
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> misc_feature
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag      60
gtgcagctgg tgcagctctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc      120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggccctt      180
ggacaagggc ttgagtggat eggaaggggt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc      240
ccgaagttcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg      300
    
```

ES 2 581 754 T3

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
 gatggtagct acacctgggt tccttattgg ggccaagggg ctctgggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccata ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 540
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatggtgtg tegagtgcc cccgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtc cgtggacggc 900
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggcttcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagggt 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagge ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tcctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 237
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

10

<210> 238
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
1 5

20

<210> 239
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

30

ES 2 581 754 T3

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
5
<400> 240

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

10 <210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
15 <400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

20 <210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
25 <400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1 5 10

30 <210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
35 <400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

40 <210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
45 <400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

50 <210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
55 <400> 245

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 246
<211> 17
<212> PRT

ES 2 581 754 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 246

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

5 Gly

<210> 247

<211> 14

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

15 <210> 248
 <211> 5

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 248

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

25 <210> 249

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30 <400> 249

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 250

35 <211> 14

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 250

40

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 251

45 <211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 251

50

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

ES 2 581 754 T3

<210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 5
 <400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10
 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15
 <400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 20
 <210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25
 <400> 254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 30
 <210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 35
 <210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 45
 <210> 257
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 50
 <400> 257

ES 2 581 754 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5 <210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 258

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

10 Gly

15 <210> 259
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 259

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

20 <210> 260
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 260

Asp Tyr Asn Met His
1 5

30 <216> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 261

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

40 <210> 262
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

50 <210> 263
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 263

ES 2 581 754 T3

Asp Tyr Asn Met His
1 5

5 <210> 264
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 264

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

10 Gly

15 <210> 265
<211> 14
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 265

20 Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

25 <210> 266
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

30 <210> 267
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 267

Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

40 <210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 268

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 581 754 T3

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His
1 5

5 <210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 270

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

25 <210> 272
<211> 5
<212> PRAT
<213> *Mus musculus*

30 <400> 272

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

35 <210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 273

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

40 <210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

50 <210> 275
<211> 10

ES 2 581 754 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 275

5

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 276

15

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 277

25

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30

<400> 278

35

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His
1 5 10

<210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40

<400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

45

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

50

<400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

55

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 281

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His

1 5 10

5 <210> 282
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

10
 15 <210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

20
 25 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 284

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

30 <210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

40 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
 1 5

45
 50 <210> 287
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 287

ES 2 581 754 T3

Asp Tyr Phe Ile His
1 5

5 <210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 288

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

10 Asp

15 <210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr
1 5 10

20 <210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 290

Asp Phe Tyr Leu His
1 5

30 <210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 291

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

40 <210> 292
<211> 16
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

50 <210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 581 754 T3

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

5 <210> 294
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 294

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro
1 5 10 15

Gly

15 <210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr
1 5 10

25 <210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 296

30 Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

35 <210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

40 <210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
1 5 10

50 <210> 299
<211> 130

ES 2 581 754 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 299

5

```

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1          5          10
Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu
 20          25          30
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35          40          45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly
 50          55          60
Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65          70          75
Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85          90          95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100          105          110
Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 115          120          125

Lys Arg
 130
  
```

<210> 300
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 300

```

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc      60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagttctca gcaactatgg ctgcatctcc aggggagaag      120
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctggtcccag      180
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga      240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc      300
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc      360
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt                                     390
  
```

15

<210> 301
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 301

ES 2 581 754 T3

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 302
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 302

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagttctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacaggggc tggagtggat tgggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatgggtg actactatgc tgtggactac tgggggtcaag gaacctcggg cacagtctcg 420
 agc 423

<210> 303
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

ES 2 581 754 T3

<400> 303

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35          40          45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50          55          60

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65          70          75          80

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85          90          95

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100         105         110

Gln Trp Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115        120        125

Lys Arg
 130
    
```

5 <210> 304
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 15 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg      60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccc agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc      120
gtgaccatta cctgcagegt gaggcagcgc attagcagca gcaacctgca ttggatatcag      180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc      240
gtgccgagcc gctttagegg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc      300
ctgcagccgg aagatthtgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt      360
ggccagggca ccaaactgga aattaaactg      390
    
```

20 <210> 305
 <211> 141
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 10 <400> 305

```

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1          5          10          15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
          20          25          30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
          35          40          45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50          55          60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65          70          75          80

Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
          85          90          95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
          100          105          110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
          115          120          125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          130          135          140
  
```

15 <210> 306
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <400> 306

ES 2 581 754 T3

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa      60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc      120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg      180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg      240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg      300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg      360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg      420
agc                                                                           423

```

5 <210> 307
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 307

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1           5           10           15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
          20           25           30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
          35           40           45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50           55           60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65           70           75           80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
          85           90           95

Asn Leu Ala Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile
          100          105          110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115          120          125

```

20 <210> 308
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 308

ES 2 581 754 T3

```

atgatgtcct ctgetcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt      60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac      120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatntaa actggtatca gcagaaacca      180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca      240
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcaca      300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggtgagggc      360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381
    
```

5 <210> 309
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 309

```

Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1                               5 10 15
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
                20                    25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
                35 40 45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
 50                    55 60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
                85 90 95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
                100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
                115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135
    
```

10 <210> 310
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 310

ES 2 581 754 T3

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag      60
gtccagctgc agcagtcctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc      120
tgcaaggcctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct      180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat      240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg      300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggctctatt actgtgcaag atcgatttat      360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc      417
    
```

5 <210> 311
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 311

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1                5                10                15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
                20                25                30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
                35                40                45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50                55                60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
 65                70                75                80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
                85                90                95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
                100                105                110

Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                115                120                125
    
```

20 <210> 312
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>

<221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 312

5
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgaaccagtc tccatcctcc ctgctctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240

 cgcttcagtg gcagtggtctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggg 360
 accaaggtgg agatcaaacg t 381

<210> 313
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 313

Met Glu Trp Ile Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

 Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95

 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

ES 2 581 754 T3

<210> 314
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 314

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15

Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35           40           45

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
 65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85           90           95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100           105
  
```

10 <210> 315
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 315

ES 2 581 754 T3

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15

Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30

Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110

Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

5 <210> 316
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 316

atgaagtcac agaccagggt ctttgatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccaggct tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccaggca ggatgtcttt actgctgtag cctggatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattattt ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
 10 gggaccaagt tggagctgaa a 381

15 <210> 317
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 317

ES 2 581 754 T3

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

5 <210> 318
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 318

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tgggaaggatt gatcctgaga atgggtgatat tatatatgac 240
 ccgaagtcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagca gctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
 gaccccgctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

10 <210> 319
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 319

ES 2 581 754 T3

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
 35 40 45
 Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110
 Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg
 130

5 <210> 320
 <211> 390
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 320

atggatatgc gcgtagccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gcgaggcgcg 60
 cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgagagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtagcgtg gtatcagcag 180
 aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggaga gcaccgcca taccggcgtg 240
 ccgagtcgct ttgtagcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
 cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgacctt 360
 10 ggcgggcgca ccaaagtgga aattaaacgt 390

15 <210> 321
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 321

ES 2 581 754 T3

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

5 <210> 322
 <211> 414
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 322
 atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gggcctttaa cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgcgcg 180
 ggccagggcc tggaatgat cggeccgatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
 gatccggcgt ggttacctt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagc 414

20 <210> 323
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 323

ES 2 581 754 T3

Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 35 40 45
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 65 70 75 80
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 85 90 95
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 100 105

<210> 324
 <211> 320
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 324

ES 2 581 754 T3

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320

<210> 325
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 325

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

10

ES 2 581 754 T3

<210> 326
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 326

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 327

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

10

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 328
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 328

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10
 15 <210> 329
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

ES 2 581 754 T3

20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 330
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 330

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

10

ES 2 581 754 T3

115 120 125

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220

Glu Cys
 225

<210> 331
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 331

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

10

ES 2 581 754 T3

			100						105							110
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
		115						120				125				
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	
	130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
				165					170					175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
			180					185					190			
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	
		195					200					205				
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	
	210					215					220					
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
				245					250					255		
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	
			260					265					270			
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
		275					280					285				
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
	290					295					300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
305					310					315					320	
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
				325					330					335		
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
			340					345					350			

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 332

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 333
 <211> 324
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 333

ES 2 581 754 T3

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220

Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val

ES 2 581 754 T3

245 250 255

Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270

Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
275 280 285

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

5 <210> 334
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 334

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn

10

ES 2 581 754 T3

130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
 210

5

<210> 335
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 335

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr

10

ES 2 581 754 T3

130							135									140
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Thr 160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser 165	Leu	Ser	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val	
Leu	Gln	Ser	Asp 180	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser 185	Ser	Ser	Val	Thr	Val 190	Pro	Ser	
Ser	Thr	Trp 195	Pro	Ser	Glu	Thr	Val 200	Thr	Cys	Asn	Val	Ala 205	His	Pro	Ala	
Ser	Ser 210	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 215	Lys	Ile	Val	Pro	Arg 220	Asp	Cys	Gly	Cys	
Lys 225	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr 230	Val	Pro	Glu	Val	Ser 235	Ser	Val	Phe	Ile	Phe 240	
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Val	Leu	Thr	Ile 250	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys 255	Val	
Thr	Cys	Val 260	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys 265	Asp	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe	
Ser	Trp	Phe 275	Val	Asp	Asp	Val	Glu 280	Val	His	Thr	Ala	Gln 285	Thr	Gln	Pro	
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Phe	Arg	Ser	Val 300	Ser	Glu	Leu	Pro	
Ile 305	Met	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Phe	Lys	Cys	Arg	Val 320	
Asn	Ser	Ala	Ala	Phe 325	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Thr	
Lys	Gly	Arg	Pro 340	Lys	Ala	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro 350	Pro	Lys	
Glu	Gln	Met 355	Ala	Lys	Asp	Lys	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Met 365	Ile	Thr	Asp	
Phe 370	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr 375	Val	Glu	Trp	Gln	Trp 380	Asn	Gly	Gln	Pro	

ES 2 581 754 T3

Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
385 390 395 400

Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
405 410 415

Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
420 425 430

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

5 <210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 336

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

15 <210> 337
<211> 324
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttacctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttgccggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

20

ES 2 581 754 T3

<210> 338
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 338

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

10 <210> 339
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggeg 120
 ccgggcccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatztat 180
 gatccgaaat ttcagggcgg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

20 <210> 340
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 340

ES 2 581 754 T3

atggactgga	cctggaggat	cctcttcttg	gtggcagcag	ccacaggagc	ccactccgag	60
gtgcagctgg	tgcagctctg	ggctgagggtg	aagaagcctg	ggtcctcggg	gaaggctctc	120
tgcaaggctt	ctggttttac	cttcaccgac	tatattatgc	actgggtgcg	teaggcccct	180
ggtcaagggc	ttgagtggat	gggctatata	aacccttata	atgatgacac	cgaatacaac	240
gagaagttca	agggccgtgt	cacgattacc	goggacaaat	ccacgagcac	agcctacatg	300
gagctgagca	gcctgcgctc	tgaggacacg	gccgtgtatt	actgtgcgcg	ttcgatttat	360
tactacgatg	ccccgtttgc	ttactggggc	caagggactc	tggtcacctg	ctctagtgcc	420
tcaccaaggg	gcccacgggt	cttccccctg	gogccctgct	ccaggagcac	ctccgagagc	480
acagcggccc	tgggctgcct	ggtcaaggac	tacttccccg	aaccggtgac	ggtgtcgtgg	540
aactcaggcg	ctctgaccag	cggcgtgcac	accttcccag	ctgtectaca	gtcctcagga	600
ctctactccc	tcagcagcgt	ggtgaccgtg	ccctccagca	acttcggcac	ccagacctac	660
acctgcaacg	tagatcacia	gcccagcaac	accaaggtgg	acaagacagt	tgagcgcaaa	720
tgttggtgctg	agtgccacc	gtgcccagca	ccacctgtgg	caggaccgtc	agtcttcctc	780
ttccccccaa	aacccaagga	cacctcatg	atctcccggg	ccctgaggt	cacgtgcgtg	840
gtggtggacg	tgagccacga	agacccccgag	gtccagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	900
gaggtgcata	atgccaaagc	aaagccacgg	gaggagcagt	tcaacagcac	gttccgtgtg	960
gtcagcgtcc	tcaccgttgt	gcaccaggac	tggctgaacg	gcaaggagta	caagtgcAag	1020
gtctccaaca	aaggcctccc	agcccccatc	gagaaaacca	tctccaaaac	caaagggcag	1080
ccccgagaac	cacaggtgta	cacctgccc	ccatcccggg	aggagatgac	caagaaccag	1140
gtcagcctga	cctgcctggt	caaaggetté	taccccagcg	acatcgcctg	ggagtgggag	1200
agcaatgggc	agccggagaa	caactacaag	accacacctc	ccatgctgga	ctccgacggc	1260
tccttcttcc	tctacagcaa	gctcaccgtg	gacaagagca	ggtggcagca	ggggaacgtc	1320
ttctcatgct	ccgtgatgca	tgaggctctg	cacaaccact	acacgcagaa	gagcctctcc	1380
ctgtctccgg	gtaaa					1395

<210> 341
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 341

5

ES 2 581 754 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 342
 <211> 639
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 342

10 gacatccaga tgaccacgctc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc 60

ES 2 581 754 T3

```

atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca      180
cgcttcagtg gcagtggtctc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac acctacggtt cggccaagge      300
accaaggtgg agatcaaacg tacgggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct      360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc      420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctctc aatcgggtaa ctcccaggag      480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg      540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg      600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt      639
    
```

<210> 343
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 343

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1          5          10          15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20          25          30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
          35          40          45

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50          55          60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
 65          70          75          80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
          85          90          95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
          100          105          110

Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          115          120          125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
          130          135          140
    
```

10

ES 2 581 754 T3

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 344
<211> 705
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 344

```

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcc      60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tctcctctgt ctgcatctgt aggtgaccgt      120
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag      180
aaaccagga aagcccctaa gctcctgatc tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc      240
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctaccat cagcagtctg      300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt      360
caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg      420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc      480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc      540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg      600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag      660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtt      705
    
```

10

<210> 345
<211> 446
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

ES 2 581 754 T3

1				5						10					15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25						30	
Ile	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105						110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115					120					125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala
	130					135					140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170						175
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185						190	
Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
		195					200						205		
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val
	210					215					220				
Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250						255

ES 2 581 754 T3

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 346
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tectgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300

5

10

ES 2 581 754 T3

tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagggg ctctggtcac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttgtg tcgagtgccg accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc ataatgccc gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaoccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatget ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 347
 <211> 465
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 347

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

10

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 225 230 235 240
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 290 295 300
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 325 330 335

ES 2 581 754 T3

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 340 345 350
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 370 375 380
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 405 410 415
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460
 Lys
 465

<210> 348
 <211> 1395
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag	60
gtgcagctgg tgcagtcctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc	120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct	180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac	240
gagaagttca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg	300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat	360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc	420
tccaccaagg gcccatcggg ctcccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc	480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac acctcccag ctgtcctaca gtccctcagga	600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac	660

10

ES 2 581 754 T3

```

acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgctg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaaagc aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttcctgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccgga aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggctc taccacagcg acatcgcctg ggagtgagg 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagectctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

5 <210> 349
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcgacaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

10 <210> 350
 <211> 218
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 350

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

```

```

Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
                20           25           30

```

ES 2 581 754 T3

Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 115 120 125
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

5 <210> 351
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 351

10 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15

15 <210> 352
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

20

ES 2 581 754 T3

<210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

10 <210> 354
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 354

```

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgga ctagttatat gaattggtac      120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactatg ctgcatcaa tctagaatct      180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc      300
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      360
atcttccac catccagtga gcagttaaca totggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa      480
aatggcgctc tgaacagteg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc      540
agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc      600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag      657
    
```

20 <210> 355
 <211> 238
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 355

```

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1          5          10          15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20          25          30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 35          40          45
    
```

ES 2 581 754 T3

Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 356
<211> 717
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg ctagttatat gaattggtac 180
10 caacagaaac caggacagcc acccaaacct ctcctctatg ctgcatccaa tctagaatct 240

ES 2 581 754 T3

gagatcccag ccagggttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccggtc 360
 acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
 aatggcgctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 357
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 145 150 155 160

10

ES 2 581 754 T3

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385 390 395 400

Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
405 410 415

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430 435

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

ES 2 581 754 T3

<210> 358
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn
 1 5

10 <210> 359
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

20 <210> 360
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr
 1 5

30 <210> 361
 <211> 1329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 361

caggtccaac	tacagcagcc	tgggactgag	ctggtgaggc	ctggaacttc	agtgaagttg	60
tcctgtaagg	cttctggcta	catcttcacc	acctactgga	tgaactgggt	gaaacagagg	120
cctggacaag	gccttgagtg	gattggcatg	attcatcctt	cgcgaagtga	aattaggttg	180
gatcagaaat	tcaaggacaa	ggccacattg	actettgaca	aatcctccag	cacagcctat	240
atgcacctca	gcggcccgac	atctgtggat	tctgcggtct	attactgtgc	aagatcaggg	300
gaatgggggt	ctatggacta	ctgggggtcaa	ggaacctcag	tcaccgtctc	ctcagccaaa	360

35

```

acgacacccc catctgtcta tccaactggcc cctggatctg ctgcccacaaac taactccatg      420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat ttccctgagc cagtgacagt gacctggaac      480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcttgcagtc tgacctctac      540
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      720
aagcccaagg atgtgctcac cattaactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      780
atcagcaagg atgatcccgga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa      900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt      960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1140
cagccagcgg agaactacaa gaacaetcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1320
ggtaaatga                                     1329
    
```

<210> 362
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 362

```

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1           5           10           15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
           20           25           30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
           35           40           45

Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50           55           60

Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
65           70           75           80

Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
    
```

10

ES 2 581 754 T3

				85						90						95
Thr	Ala	Tyr	Met	His	Leu	Ser	Gly	Pro	Thr	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Val	
			100					105					110			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Glu	Trp	Gly	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	
		115					120					125				
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	
	130					135					140					
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	
145					150					155					160	
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
				165					170						175	
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
			180					185					190			
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	
		195					200					205				
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	
	210					215					220					
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	
225					230					235					240	
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	
				245					250					255		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	
			260					265					270			
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	
		275					280					285				
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	
	290					295					300					
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	
305					310					315					320	
Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	
				325					330					335		

ES 2 581 754 T3

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 360 365

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363
 <211> 1386
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggccccct ggatctgtgt cccaaactaa ctccatggtg 480
 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
 ggatcctgt ccagcgggtg gcacacctc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
 ctgagcaget cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
 gttgccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780

10

ES 2 581 754 T3

cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtca cgtgtgttgt ggtagacatc 840
 agcaaggatg atccccgaggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900
 gctcagacgc aacccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca 1020
 gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
 caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
 tgcatgataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcate 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
 gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctctggt 1380
 aatga 1386

<210> 364
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 364

5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 365
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 365

15

ES 2 581 754 T3

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccata 180
 cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggccaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 366
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 366

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10

<210> 367
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 367

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggtaag ggetttagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggcctgtg attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctgggtcac cgtctctagt 360

20

ES 2 581 754 T3

<210> 368
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 368

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10 <210> 369
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 369

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60
 attacctgca aagcgagcca ggatgtggtt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccg gccataccgg cgtgccgagt 180
 cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
 gaagatattg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
 ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

20 <210> 370
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 370

ES 2 581 754 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 371
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 371

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggcct taacattaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 cccggccagg gcttgggatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 10 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcacc cggtgaccgt ctcgagc 357

15 <210> 372
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 372

ES 2 581 754 T3

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 373
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
 ccgggcaaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacct tgaccattag cagcctgcag 240
 ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300
 10 ggcaccaaac tggaattaa acgt 324

15 <210> 374
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 581 754 T3

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 375
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 375

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt ggcgccaggg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggg 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

10 <210> 376
 <211> 107
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 581 754 T3

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 377
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 377

gacatccaga tgaccaggtc tccatcctcc ctctccgcac ccgtagggca ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tctctccgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
 10 ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

15 <210> 378
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 378

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

ES 2 581 754 T3

85

90

95

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 379
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 379

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgat actattgccc acgactggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagt 369

10

<210> 380
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 380

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro
 85 90 95
 Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

20

<210> 381
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

ES 2 581 754 T3

<400> 381

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc cttcccgcat ccgttggtga ccgagtaaca      60
atcacatgcc gcgcctcacc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa      120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgatc aggagttccc      180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcaactcaa      240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatagcatt tttttccaag cacattcgga      300
ggaggtacaa aagtagaant caag                                           324
    
```

5 <210> 382
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 382

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35          40          45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100         105         110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120
    
```

<210> 383

15 <210> 383
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 383

ES 2 581 754 T3

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gcegttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agt 363

<210> 384
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 384

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20 25 30
 His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 385
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 385

gacatccaga tgaccagtc tccatctccc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
 ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatacctc ttcattgggt ccaacagaaa 120
 cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggacatcaa atctcgcac aggcgttccct 180
 tcaagatttt caggctctgg ctccaggcacc gactttactc ttacaatata ctcctccaa 240
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
 ggcggcacia aagtagaaat taaa 324

20

<210> 386
 <211> 125

ES 2 581 754 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 386

5

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 387
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 387

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
 gaccccaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
 gtcaccgtct ctagt 375

15

<210> 388
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 388

ES 2 581 754 T3

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 389
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 389

	gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
	atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaccaggg	120
	aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg	180
	ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaciaa tcagcagcct gcagcctgaa	240
	gattttgcaa cttattractg tcagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg	300
10	accaaggtgg agatcaaa	318

15 <210> 390
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 390

ES 2 581 754 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 391
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 391

gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggtg cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 agt 363

10

<210> 392
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Polipéptido sintético

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25

<400> 392

ES 2 581 754 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys

ES 2 581 754 T3

210						215						220				
Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245					250					255		
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275					280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	
	290					295					300					
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310					315					320	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		
Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
			340					345					350			
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
		355					360					365				
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370					375					380					
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	
385					390					395					400	
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405					410					415		
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420					425					430			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
		435					440					445				

<210> 393
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 581 754 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

ES 2 581 754 T3

210		215		220											
Val 225	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys 230	Pro	Ala	Pro	Pro	Val 235	Ala	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 245	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	His	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Val	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala 330	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Thr	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Arg 355	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Leu
Val	Lys 370	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 375	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 380	Trp	Glu	Ser	Asn
Gly 385	Gln	Pro	Glu	Asn 390	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 395	Pro	Met	Leu	Asp	Ser 400
Asp	Gly	Ser	Phe 405	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu 410	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 415	Arg
Trp	Gln	Gln	Gly 420	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 425	Ser	Val	Met	His	Glu 430	Ala	Leu
His	Asn 435	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 440	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 445	Gly		

<210> 394
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polipéptido sintético
 <220>

10

<221> MISC_FEATURE

ES 2 581 754 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

ES 2 581 754 T3

210		215		220																		
Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala							
225					230				235						240							
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met							
				245					250					255								
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His							
			260					265					270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val							
		275					280					285										
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe							
	290					295					300											
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly							
305					310					315					320							
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile							
				325					330					335								
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val							
			340					345					350									
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser							
		355					360					365										
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu							
	370					375					380											
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro							
385					390					395					400							
Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val							
				405					410					415								
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met							
			420					425					430									
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser							
		435					440					445										
Pro	Gly																					
	450																					

5

- <210> 395
- <211> 446
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Polipéptido sintético

ES 2 581 754 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5 <400> 395

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60

Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

ES 2 581 754 T3

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 396
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

5

ES 2 581 754 T3

<223> Polipéptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

ES 2 581 754 T3

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo para su uso en un método para inhibir la reabsorción ósea en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano dicho anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo en una cantidad de 1 mg/kg a 5 mg/kg, donde el anticuerpo anti-esclerostina o fragmento del mismo demuestra una afinidad de unión por esclerostina de la SEQ ID NO: 1 de menos que o igual a 1×10^7 M y bloquea de manera cruzada la unión a esclerostina de un anticuerpo que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 245, 246, 247, 78, 79 y 80 o las CDR de las SEQ ID NO: 284, 285, 286, 296, 297 y 298 o se bloquea de manera cruzada por la unión a esclerostina por dicho anticuerpo, donde:
- SEQ ID NO: 245 = Asp Tyr Asn Met His;
 - SEQ ID NO: 246 = Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly;
 - SEQ ID NO: 247 = Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val;
 - SEQ ID NO: 78 = Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn;
 - SEQ ID NO: 79 = Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser; y
 - SEQ ID NO: 80 = Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr; y
 - SEQ ID NO: 284 = Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn;
 - SEQ ID NO: 285 = Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser;
 - SEQ ID NO: 286 = Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr;
 - SEQ ID NO: 296 = Asp Tyr Tyr Met Asn;
 - SEQ ID NO: 297 = Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys Gly; y
 - SEQ ID NO: 298 = Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp.
2. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de 1 mg/kg a 3 mg/kg.
3. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de aproximadamente 2 mg/kg.
4. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina administrada es de aproximadamente 3 mg/kg.
5. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar el anticuerpo anti-esclerostina a una dosis de 70 a 450 mg.
6. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar una dosis de aproximadamente 140 mg.
7. El anticuerpo o fragmento para el uso de la reivindicación 1, donde el método comprende administrar una dosis de aproximadamente 210 mg.
8. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de anticuerpo antiesclerostina se administra al sujeto una vez cada dos semanas.
9. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el anticuerpo antiesclerostina se administra al sujeto una vez al mes.
10. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo quimérico.
11. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano padece un trastorno relacionado con el hueso seleccionado del grupo que consiste en acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoiquilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco antiepiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso postmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad juvenil de Paget, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con el trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad ósea isquémica, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional, estados

anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteoporosis, osteopenia, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, enfermedad posmenopáusica, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroideos, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o desuso, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con el reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, pérdida de hueso asociada con envejecimiento, pérdida de hueso facial asociada con envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con envejecimiento, pérdida de hueso del cráneo asociada con envejecimiento y pérdida de hueso asociada con viaje espacial.

12. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano es una mujer postmenopáusica.

13. El anticuerpo o fragmento para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el ser humano padece osteoporosis.

Aumento relacionado con la dosis observado en PINP después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

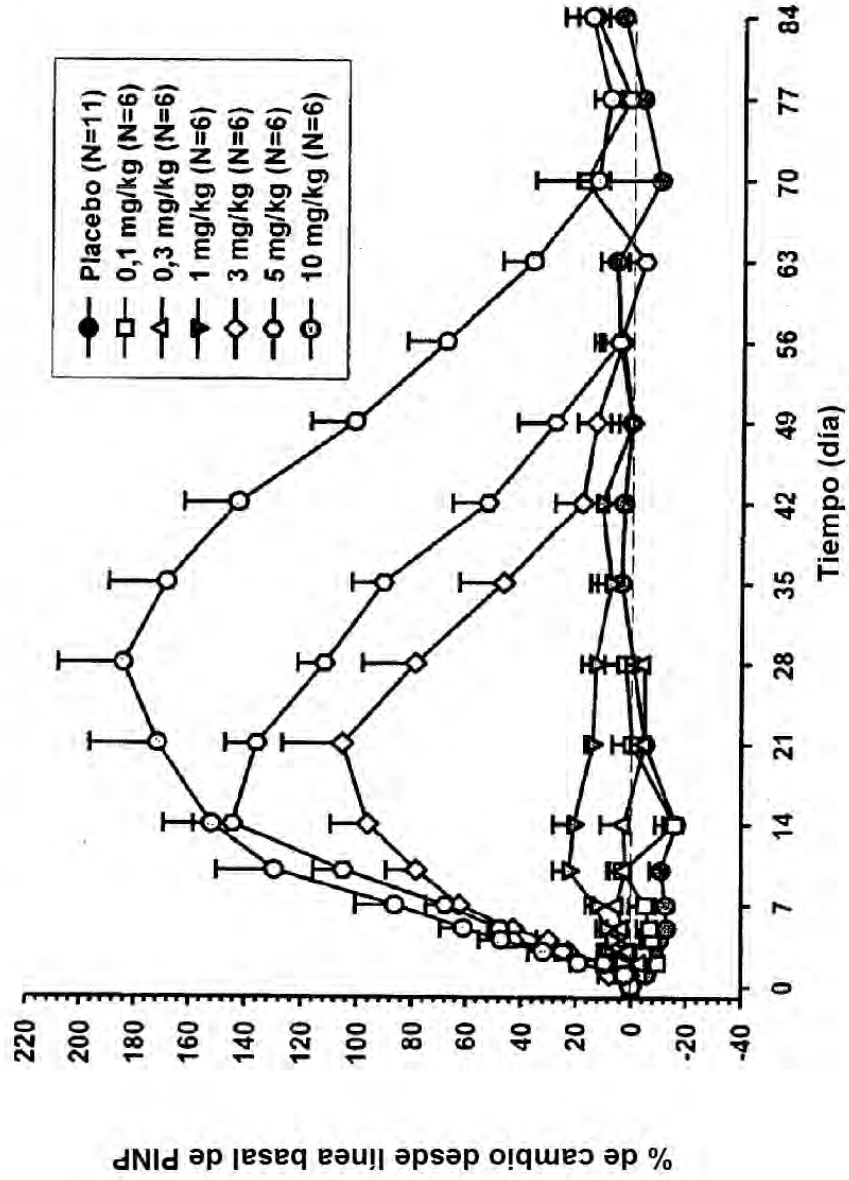


FIGURA 1

Aumento relacionado con la dosis observado en BSAP después de la administración SC en dosis individual de Sci-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

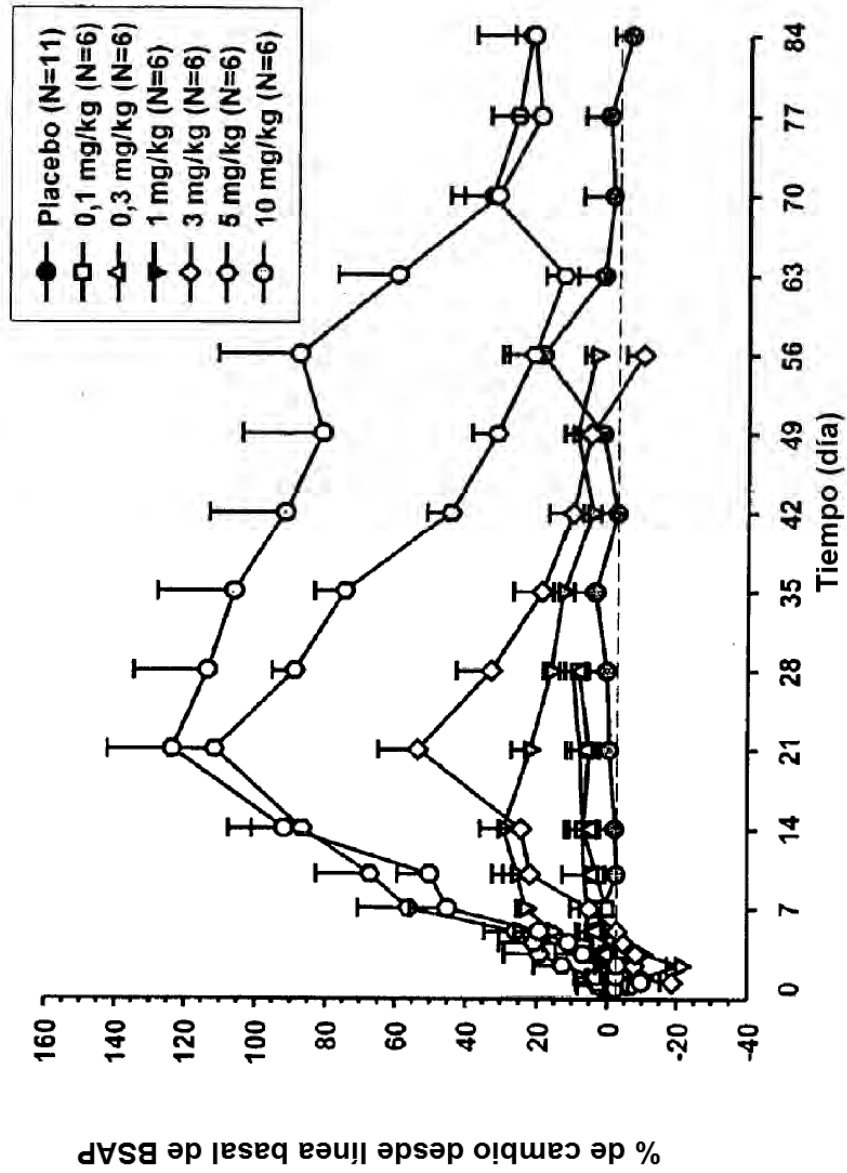


FIGURA 2

Aumento relacionado con la dosis observado en osteocalcina después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

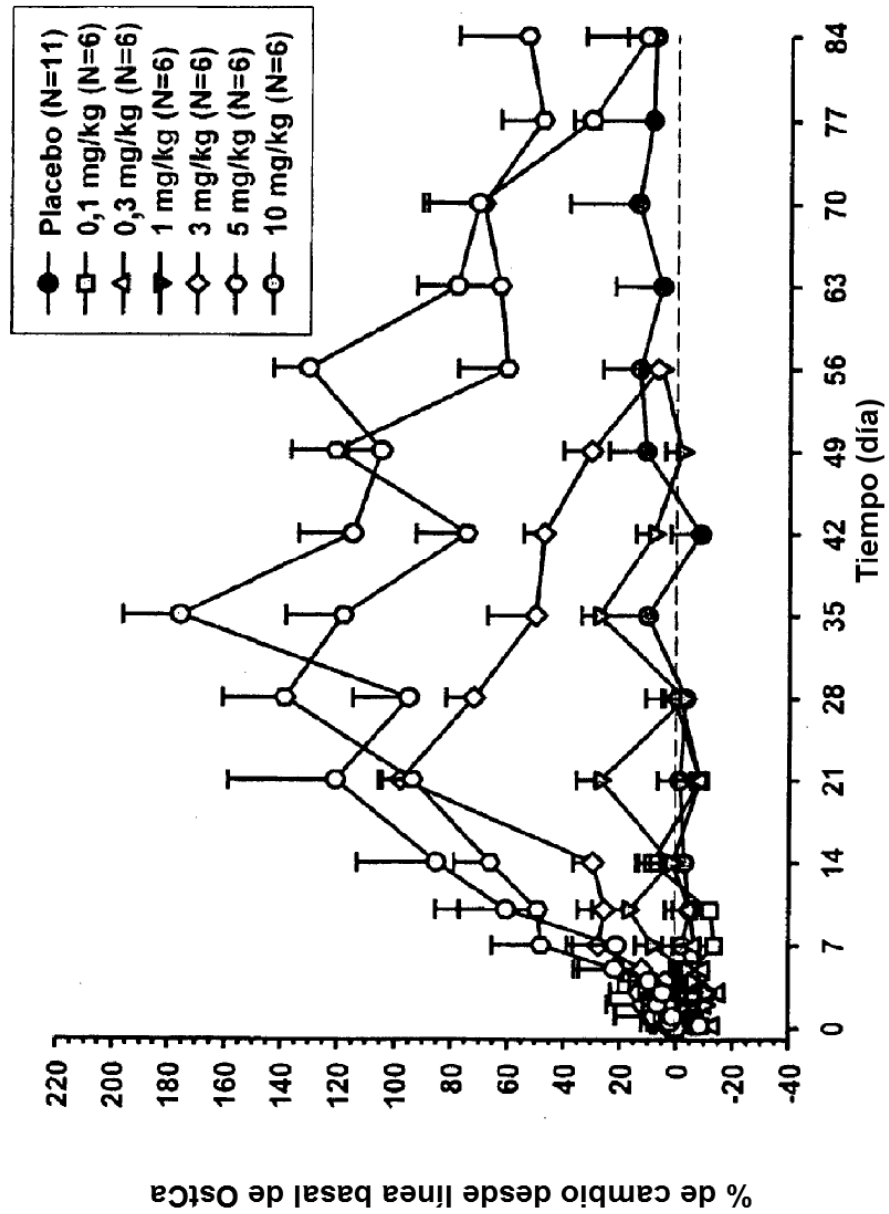


FIGURA 3

**Reducción relacionada con la dosis en sCTX
después de administración SC en dosis individual de Sci-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

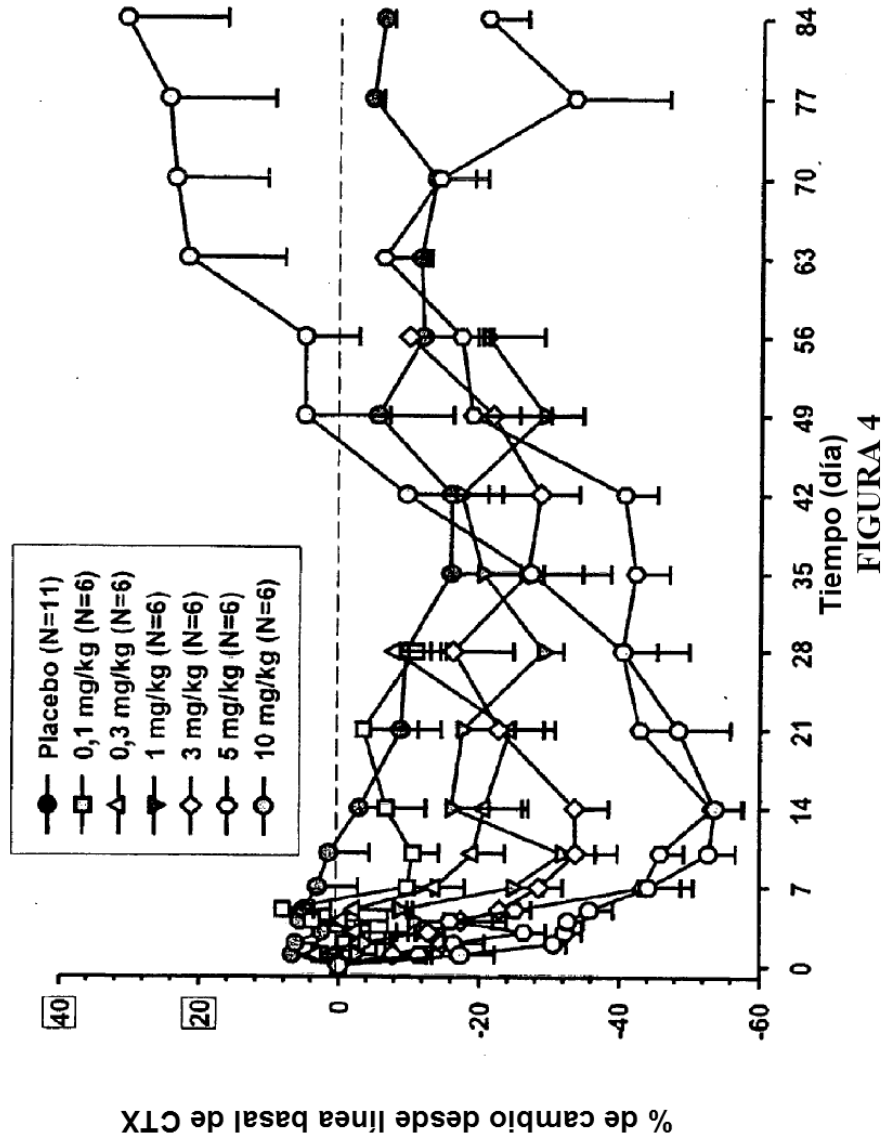


FIGURA 4

**Ventana anabólica grande después de dosis SC
individuales de 5 y 10 mg/kg de Scl-Mab
a mujeres postmenopáusicas sanas**

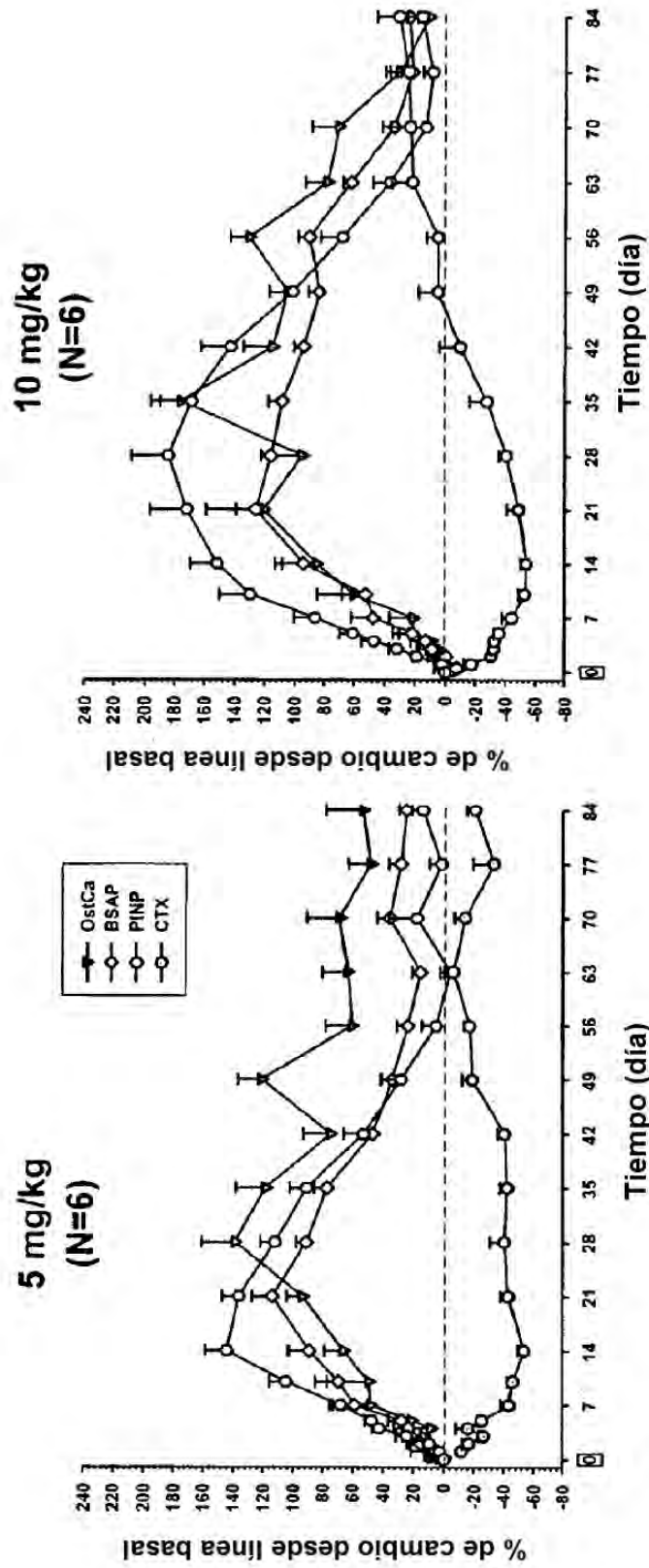


FIGURA 5

Sin cambios clinicamente significativos en el calcio en suero después de administración SC en dosis individual de Scl-Mab a mujeres postmenopáusicas sanas

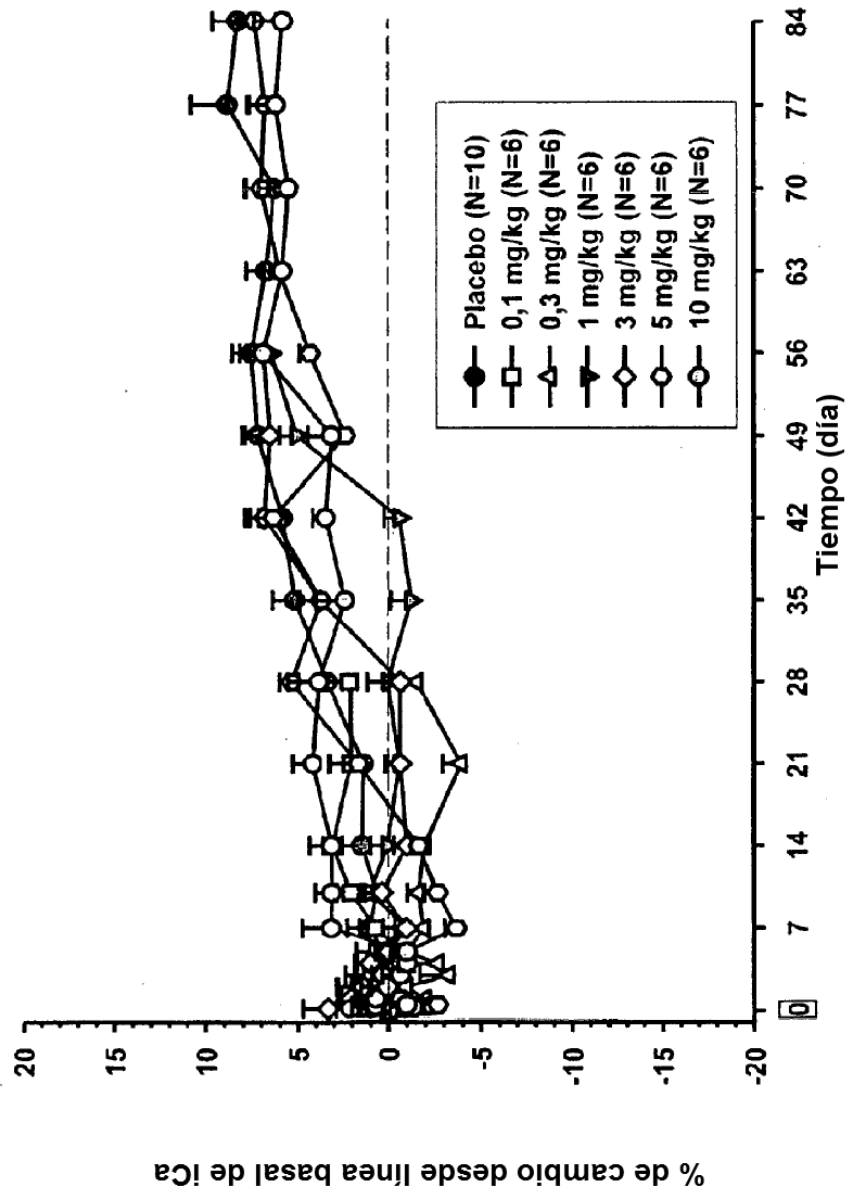


FIGURA 6

Las dosis individuales de Scl-Mab dieron como resultado un aumento de BMD en mujeres postmenopáusicas sanas

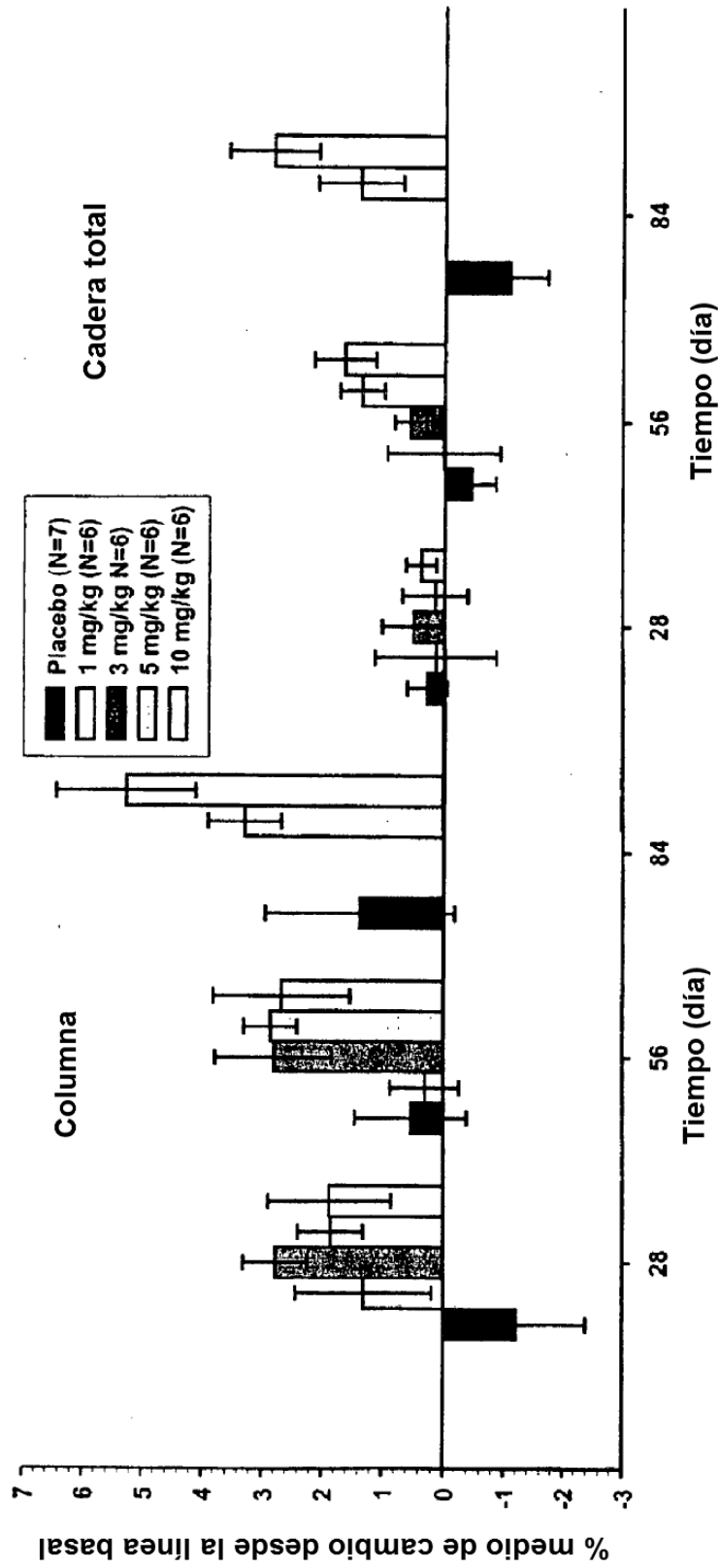


FIGURA 7