

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 281**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

**C12N 15/86** (2006.01)

**C12N 5/10** (2006.01)

**G01N 33/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010 E 10710107 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2396084**

54 Título: **Anticuerpos anti-MST1R y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**10.02.2009 US 151411 P**

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

**20.09.2016**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAIDA, REIMI;  
OHTSUKA, TOSHIKI;  
AGATSUMA, TOSHINORI;  
RODLEY, PHILIP;  
MILLER, SANDRA y  
SCHUBERT, ULRIKE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**


**ES 2 583 281 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-MST1R y usos de los mismos

**Antecedentes**

5 El MST1R (receptor 1 estimulante de macrófagos; el MST1R humano se muestra en el GenBank con el nº de referencia NM\_002447.2), también descrito como RON o CDw136, es una tirosina quinasa relacionada con c-Met que se encuentra en las células de origen epitelial. El precursor monocatenario de 1.400 aminoácidos se escinde en un heterodímero unido por disulfuro que consiste en una cadena  $\alpha$  de 40 kDa extracelular y una cadena  $\beta$  de 150 kDa, que incluye el dominio de tirosina quinasa intracelular. De manera similar a c-Met, el MST1R induce el crecimiento de células invasoras, la migración, la disociación celular y la invasión de la matriz. [Wang, y col, "Carcinogenesis" 24, 1291-1300, 2003.; Lee, y col., *Cancer Clin Res* 11, 2222-2228, 2005]. Ambas tirosina quinasa se sobreexpresan en una variedad de tumores malignos, tales como el cáncer de mama, de pulmón o de próstata [O'Toole, y col., *Cancer Res* 66, 9162-9170, 2006]. La MSP, proteína estimulante de macrófagos, es el único ligando a MST1R conocido hasta la fecha. La unión de MSP desencadena la autofosforilación del dominio de la tirosina quinasa MST1R. De este modo, el MST1R activado transduce una variedad de diferentes cascadas de vías. [Wang, y col., "Carcinogenesis" 24, 1291-1300, 2003; O'Toole, y col., *Cancer Res* 66, 9162-9170, 2006]. También se ha informado de la generación de variantes de MST1R truncadas, biológicamente activas, a través del corte y empalme de ARNm [Wang, y col., "Carcinogenesis" 24, 1291-1300, 2003]. Por ejemplo, la variante MST1R  160 se descubrió en algunas de las muestras de carcinoma colorrectal, y su sobreexpresión sin la formación de tumores mediada por ligando en ratones desnudos [Zhou y col., "Oncogene" 22, 186-197, 2003]. Los anticuerpos anti-MST1R como IMC-41A10 bloquean la interacción ligando-receptor y son potentes inhibidores del receptor y de la señalización corriente abajo, la migración celular y la tumorigénesis [O'Toole, y col., *Cancer Res* 66, 9162-9170, 2006].

En conclusión, los anticuerpos que bloquean la actividad de MST1R son de posible relevancia terapéutica en el cáncer humano.

**Sumario**

La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-29. Es un objeto proporcionar anticuerpos humanos y humanizados contra MST1R.

Es otro objeto proporcionar anticuerpos que sean seguros para la administración humana.

30 También es un objeto proporcionar medios de uso en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones asociadas con la regulación positiva de MST1R usando uno o más anticuerpos de la invención. Estos y otros objetos se describen de manera más completa en el presente documento.

En un aspecto, un anticuerpo aislado o fragmento funcional que contiene una región de unión al antígeno es específico de MST1R como se describe en la reivindicación 1.

35 Dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de unión al antígeno que contenga una región H-CDR3 (CDR3 de cadena pesada) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; la región de unión al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 (CDR2 de cadena pesada) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o 5; y la región de unión al antígeno también puede contener una región H-CDR1 (CDR1 de cadena pesada) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o 6. Dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo puede contener una región de unión al antígeno que contenga una 40 región L-CDR3 (CDR3 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 o 12; la región de unión al antígeno puede incluir además una región L-CDR1 (CDR1 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o 15; y la región de unión al antígeno también puede contener una región L-CDR2 (CDR2 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o 16.

45 Los anticuerpos (y fragmentos funcionales de los mismos) de acuerdo con la invención contienen una región de unión al antígeno que es específica de un epítipo de MST1R, epítipo que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. Para ciertos anticuerpos, el epítipo puede ser lineal, mientras que para otros, puede ser conformacional (es decir, discontinuo). Un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tiene una o más de estas propiedades puede contener una región de unión al antígeno que contenga una región H-CDR3 que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; la región de unión al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o 5; y la región de unión al antígeno también puede contener una región H-CDR1 que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o 6. Dicho anticuerpo 50 específico de MST1R de la invención puede contener una región de unión al antígeno que contenga una región L-CDR3 que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 o 12; la región de unión al antígeno puede incluir además una región L-CDR1 mostrada en SEQ ID NO: 13 o 15; y la región de unión al antígeno también puede contener una región L-CDR2 que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o 16.

Las variantes de péptidos de las secuencias desveladas en el presente documento también están englobadas por diversas realizaciones de la divulgación. Por consiguiente, las realizaciones incluyen anticuerpos anti-MST1R que tienen una secuencia de aminoácidos de cadena pesada con: al menos el 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y/o al menos el 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Además se incluyen anticuerpos anti-MST1R que tienen una secuencia de aminoácidos de cadena ligera con: al menos el 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16; y/o al menos el 80 por ciento de homología de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16.

Un anticuerpo desvelado en el presente documento puede ser una IgG (por ejemplo, IgG<sub>1</sub>), mientras que un fragmento de anticuerpo puede ser un Fab o scFv, por ejemplo. Un fragmento de anticuerpo de la invención, por consiguiente, puede ser, o puede contener, una región de unión al antígeno que se comporte de una o más formas según lo descrito en el presente documento.

Otra realización también se refiere a secuencias de ácido nucleico aisladas, cada una de las cuales puede codificar una región de unión al antígeno de un anticuerpo humano o fragmento funcional del mismo que sea específico de un epítipo de MST1R que tenga una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. Dicha secuencia de ácido nucleico puede codificar una cadena pesada variable de un anticuerpo e incluir una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 18, 20 o una secuencia de ácido nucleico que se hibride en condiciones de alta rigurosidad a la cadena complementaria de SEQ ID NO: 18 o 20. El ácido nucleico podría codificar una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, y puede contener una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 22, 24, 26, 28, 30, 32, o una secuencia de ácido nucleico que se hibride en condiciones de alta rigurosidad a la cadena complementaria de SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 o 32.

Los ácidos nucleicos descritos en el presente documento son adecuados para la producción recombinante. Por lo tanto, los vectores y las células huésped que contienen una secuencia de ácido nucleico desvelada en el presente documento también son realizaciones adicionales.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para aplicaciones terapéuticas o profilácticas. Por lo tanto, estas realizaciones incluyen una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo de la invención (o fragmento de anticuerpo funcional) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto relacionado, otra realización incluye medios de tratamiento de un trastorno o una afección asociados con la presencia no deseada de MST1R o de células que expresan MST1R. Dicho procedimiento contiene las etapas de administrar a un sujeto que la necesita una cantidad eficaz de la composición farmacéutica que contenga un anticuerpo de la invención según lo descrito o contemplado en el presente documento. Las enfermedades que se van a tratar mediante la presente invención se describen en las reivindicaciones 23-24.

En el presente documento, se describen epítopos aislados de MST1R, bien en forma lineal o conformacional, y su uso para el aislamiento de un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende una región de unión al antígeno que es específica de dicho epítipo. En este sentido, un epítipo conformacional puede contener uno o más restos de aminoácidos en SEQ ID NO: 17. Un epítipo de MST1R se puede usar, por ejemplo, para el aislamiento de anticuerpos o fragmentos funcionales de los mismos (comprendiendo cada anticuerpos o fragmento de anticuerpo una región de unión al antígeno que es específica de dicho epítipo), que comprende las etapas de poner en contacto dicho epítipo de MST1R con una biblioteca de anticuerpos y aislar el/los anticuerpo/s o fragmento/s funcional/es de los mismos.

En el presente documento, se describe un epítipo aislado de MST1R que consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. Como se usa en el presente documento, dicho epítipo "consiste esencialmente en" una de las secuencias de aminoácidos inmediatamente anteriores, además de funciones adicionales, siempre que las funciones adicionales no afecten materialmente a las características básicas y nuevas del epítipo.

En el presente documento, se describe un kit que tiene (i) un epítipo aislado de MST1R que comprende uno o más restos de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; (ii) una biblioteca de anticuerpos; e (iii) instrucciones para el uso de la biblioteca de anticuerpos para aislar uno o más miembros de dicha biblioteca que se unen específicamente a dicho epítipo.

### **Descripción detallada**

La presente divulgación se basa en el descubrimiento de nuevos anticuerpos que son específicos de o que tienen una alta afinidad por MST1R y pueden proporcionar un beneficio terapéutico a un sujeto. Los anticuerpos desvelados en el presente documento, que pueden ser humanos o humanizados, se pueden usar en muchos contextos que se describen de manera más completa en el presente documento.

Un anticuerpo "humano" o fragmento de anticuerpo humano funcional se define en el presente documento como aquel que no es quimérico (por ejemplo, no "humanizado") y que no procede (bien en su totalidad o en parte) de una especie no humana. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo funcional humano se puede derivar de un ser humano

o puede ser un anticuerpo humano sintético. En el presente documento, un "anticuerpo humano sintético" se define como un anticuerpo que tiene una secuencia obtenida, en su totalidad o en parte, por ordenador a partir de las secuencias sintéticas basadas en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidos. El diseño informatizado de una secuencia de anticuerpo humano o fragmento del mismo se puede realizar, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos humanos, y creando una secuencia de polipéptido utilizando los datos obtenidos de la misma. Otro ejemplo de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo funcional humano es aquel que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, biblioteca que se basa en anticuerpos procedentes de una fuente natural humana).

Un "anticuerpo humanizado" o fragmento de anticuerpo humanizado funcional se define en el presente documento como aquel que (i) se obtiene de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que porta un sistema inmune heterólogo), anticuerpo que se basa en una secuencia de la línea germinal humana; o (ii) quimérico, en el que el dominio variable es de origen no humano y el dominio constante es de origen humano; o (iii) injertado en regiones determinantes de la complementariedad (CDR), en el que las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que una o más regiones marco conservadas del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si lo hay) es de origen humano.

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo "se une específicamente a", es "específico de" o "reconoce específicamente a" un antígeno (en este caso, MST1R) si el anticuerpo es capaz de diferenciar entre dicho antígeno y uno o más antígenos de referencia, ya que la especificidad de unión no es una propiedad absoluta, sino una propiedad relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona ninguna referencia definida), "unión específica" se refiere a la capacidad del anticuerpo para diferenciar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, según lo determinado, por ejemplo, de acuerdo con uno de los siguientes procedimientos. Dichos procedimientos comprenden, pero sin limitación, transferencias Western, ensayos ELISA, RIA, ECL, IRMA e imágenes radiológicas de péptidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un ensayo de ELISA convencional. La clasificación se puede llevar a cabo mediante el desarrollo de color convencional (por ejemplo, anticuerpo secundario con peróxido de rábano picante y tetrametilbencidina con peróxido de hidrógeno). Se clasifica la reacción en algunos pocillos mediante la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. El fondo típico (= reacción negativa) puede ser de DO de 0,1; la reacción positiva típica puede ser de DO de 1. Esto significa que la diferencia positiva/negativa puede ser de más de 10 veces. Por lo general, la determinación de la especificidad de unión se realiza usando no solo un antígeno de referencia, sino un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como leche en polvo, BSA, transferrina o similares.

Sin embargo, "unión específica" también se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para diferenciar entre el antígeno diana y uno o más antígenos estrechamente relacionados, que se usan como puntos de referencia, por ejemplo, entre el MST1R diana y la semaforina diana. Además, "unión específica" se puede referir a la capacidad de un anticuerpo para diferenciar entre diferentes partes de su antígeno diana, por ejemplo, diferentes dominios o regiones de MST1R, tales como epítomos de la región N-terminal o la región C-terminal del MST1R diana, o entre uno o más restos de aminoácidos clave o tramos de restos de aminoácidos del MST1R diana.

También, como se usa en el presente documento, una "inmunoglobulina" (Ig) se define en el presente documento como una proteína que pertenece a la clase IgG, IgM, IgE, IgA o IgD (o cualquier subclase de las mismas), e incluye todos los anticuerpos conocidos convencionalmente y fragmentos funcionales de los mismos. Un "fragmento funcional" de un anticuerpo/una inmunoglobulina se define en el presente documento como un fragmento de un anticuerpo/una inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que conserva la región de unión al antígeno. Una "región de unión al antígeno" de un anticuerpo normalmente se encuentra en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, -2 y/o -3; sin embargo, las regiones "marco conservadas" variables también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionar un armazón para las CDR. En diversas realizaciones, la "región de unión al antígeno" comprende al menos los restos de aminoácidos del 4 al 103 de la cadena ligera variable (VL) y del 5 al 109 de la cadena pesada variable (VH), los restos de aminoácidos del 3 al 107 de VL y del 4 al 111 de VH, y son las cadenas VL y VH completas (posiciones de los aminoácidos 1 a 109 de VL y de 1 a 113 de VH; numeración de acuerdo con el documento WO 97/08320). Una clase ilustrativa de inmunoglobulinas para su uso en las realizaciones descritas en el presente documento es IgG. Los "fragmentos funcionales" de la invención incluyen el dominio de un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento Fab y scFv. El F(ab')<sub>2</sub> o Fab se pueden diseñar para reducir al mínimo o eliminar por completo las interacciones intermoleculares de disulfuro que se producen entre los dominios de CH1 y CL.

Un anticuerpo descrito en el presente documento se puede derivar de una biblioteca de anticuerpos recombinantes que se base en secuencias de aminoácidos que hayan sido diseñadas *por ordenador* y codificadas por ácidos nucleicos que se hayan creado sintéticamente. El diseño *informatizado* de una secuencia de anticuerpo se consigue, por ejemplo, mediante el análisis de una base de datos de secuencias humanas y la creación de una secuencia polipeptídica utilizando los datos obtenidos del mismo. Por ejemplo, en Knappik y col., *J. Mol. Biol.* 296: 57-86, 2000; Krebs y col., *J. Immunol. Methods.* 254:67-84, 2001; y la patente de EE.UU. n.º 6.300.064 concedida a Knappik y col., que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad, se describen procedimientos de diseño y obtención de secuencias creadas por ordenador.

(Anticuerpos descritos en el presente documento)

- 5 A lo largo de la presente divulgación, se hace referencia a los siguientes anticuerpos representativos: "anticuerpo n.º" o "LACS" o "MOR" X. MOR X representa un anticuerpo que tiene una región pesada variable correspondiente a SEQ ID NO: 18 o 20 (ADN)/SEQ ID NO: 19 o 21 (proteína) y una región ligera variable seleccionada de grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 y 32 (ADN)/SEQ ID NO: 23, 25, 27, 29, 31 y 33 (proteína).
- En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable que corresponde a SEQ ID NO: 18 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 22 (ADN)/SEQ ID NO: 23 (proteína).
- 10 En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable que corresponde a SEQ ID NO: 20 (ADN)/SEQ ID NO: 21 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 24 (ADN)/SEQ ID NO: 25 (proteína).
- En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable que corresponde a SEQ ID NO: 18 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 26 (ADN)/SEQ ID NO: 27 (proteína).
- 15 En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región variable de cadena pesada que corresponde a SEQ ID NO: 18 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 28 (ADN)/SEQ ID NO: 29 (proteína).
- En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable que corresponde a SEQ ID NO: 18 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 30 (ADN)/SEQ ID NO: 31 (proteína).
- 20 En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que tiene una región pesada variable que corresponde a SEQ ID NO: 18 (ADN)/SEQ ID NO: 19 (proteína) y una cadena ligera variable que corresponde a SEQ ID NO: 32 (ADN)/SEQ ID NO: 33 (proteína).
- En otro aspecto, la divulgación proporciona los siguientes anticuerpos.
- 25 En un ejemplo, la divulgación proporciona un anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno que contiene una región H-CDR3 (CDR3 de cadena pesada) que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; la región de unión al antígeno puede incluir además una región H-CDR2 (CDR2 de cadena pesada) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o 5; y la región de unión al antígeno también puede contener una región H-CDR1 (CDR1 de cadena pesada) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o 6. Dicho anticuerpo de la misma puede contener una región de unión al antígeno que contenga una región L-CDR3 (CDR3 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 o 12; la región de unión al antígeno puede incluir además una región L-CDR1 (CDR1 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o 15; y la región de unión al antígeno también puede contener una región L-CDR2 (CDR2 de cadena ligera) que tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o 16.
- 30 La divulgación también proporciona un anticuerpo que contiene la región de unión al antígeno (i) región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; (ii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.
- 35 Una realización también proporciona un anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno seleccionada del grupo que consiste en (i) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (ii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la región de L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; (iii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (iv) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (v) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o (vi) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.
- 40 Otra realización proporciona un anticuerpo que contiene una región de unión al antígeno seleccionada del grupo que consiste en (i) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de
- 45
- 50
- 55

5 SEQ ID NO: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (ii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; (iii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ DD N<sup>o</sup>: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (iv) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (v) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; y (vi) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

En otro aspecto, la divulgación proporciona los siguientes anticuerpos.

25 Una realización también proporciona un anticuerpo que comprende (i) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 o 51; e (ii) una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo de SEQ ID NO: 53, 55, 57, 59, 61 y 63.

30 Otra realización más proporciona un anticuerpo seleccionado del grupo de (i) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53 (denominada "MOR07919"); (ii) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 (denominada "MOR07692"); (iii) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 (denominada "MOR07923"); (iv) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 (denominada "MOR07924"); (v) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61 (denominada "MOR07925"); (vi) una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 denominada "MOR07926").

40 En un aspecto, la divulgación proporciona anticuerpos que tienen una región de unión al antígeno que se puede unir específicamente a, o que tiene una alta afinidad por, una o más regiones del MST1R diana, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. Un anticuerpo se dice que tiene una "alta afinidad" por un antígeno si la medición de la afinidad es de al menos 100 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab) como una  $K_D$ . Un anticuerpo o una región de unión al antígeno como los descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, unirse a MST1R con una afinidad inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 60 nM o inferior a aproximadamente 30 nM. Otras realizaciones incluyen anticuerpos que se unen a MST1R con una afinidad inferior a aproximadamente 10 nM o inferior a aproximadamente 3 nM. En particular, los anticuerpos aislados, humanos o humanizados, o los fragmentos funcionales de los mismos que comprenden una región de unión al antígeno que es específica de un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, donde el anticuerpo o fragmento funcional del mismo tiene una afinidad contra el péptido parcial de MST1R como una  $K_D$  inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 1 nM, inferior a aproximadamente 0,5 nM o inferior a aproximadamente 0,1 nM determinada por resonancia de plasmón superficial. Si bien la afinidad contra el péptido parcial de MST1R como una  $K_D$  inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 1 nM, inferior a aproximadamente 0,5 nM o inferior a 0,1 nM determinada por valoración de equilibrio en solución. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo, descrito en el presente documento, contra MST1R puede ser de aproximadamente 0,98 nM o 0,02 nM (afinidad monovalente del fragmento Fab). La Tabla 1 proporciona un resumen de las afinidades de los anticuerpos representativos desvelados en el presente documento, determinadas por resonancia de plasmón superficial (Biacore) y valoración de equilibrio en solución (SET):

**TABLA 1: Afinidades de los anticuerpos**

Anticuerpo (Fab)	BIACORE (Fab) K <sub>D</sub> [nM]	SET (Fab) K <sub>D</sub> [nM]
MOR07692	0,80	0,25
MOR07919	0,98	0,27
MOR07923	0,07	0,02
MOR07924	0,20	0,03
MOR07925	0,02	0,01
MOR07926	0,13	0,04

Con referencia a la Tabla 1, la afinidad de los anticuerpos MOR X se midió mediante resonancia de plasmón superficial (Biacore) en MST1R humano recombinante inmovilizado. Los estudios Biacore se realizaron en antígeno directamente inmovilizado. El formato Fab de los MOR X presenta un intervalo de afinidades monovalentes entre aproximadamente 0,02 y 0,98 nM de proteína MST1R inmovilizada, mostrando el Fab MOR07925 la afinidad más alta, seguido de los Fab MOR07923 y MOR07926. Además, el formato Fab de los MOR X presenta un intervalo de afinidades de entre aproximadamente 0,01 y 0,27 nM, mostrando el Fab MOR07925 la mayor afinidad, seguido de Fab MOR07923 y MOR07924 en estudios de SET.

Otra característica de los anticuerpos descritos en el presente documento es su especificidad por una superficie dentro de la región N-terminal de MST1R. Por ejemplo, MOR X desvelado en el presente documento se puede unir específicamente a la región N-terminal de MST1R.

El tipo de epítipo al que se une un anticuerpo como el descrito en el presente documento puede ser lineal (es decir un tramo consecutivo de aminoácidos) o conformacional (es decir, múltiples tramos de aminoácidos). Para determinar si el epítipo de un determinado anticuerpo es lineal o conformacional, el experto en la materia puede analizar la unión de los anticuerpos a péptidos solapantes (por ejemplo, péptidos 13-meros con un solapamiento de 11 aminoácidos) que cubren diferentes dominios de MST1R. Se realizó el análisis ELISA usando un péptido parcial MST1R recombinante, que tenía la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. Dado que MOR X no era aplicable al análisis de inmunotransferencia para detectar la forma desnaturalizada de la misma proteína MST1R recombinante, MOR X debía tener epítopos conformacionales dentro de los restos de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

Un anticuerpo desvelado en el presente documento reacciona de forma cruzada con los seres humanos y con al menos otra especie, que puede ser, por ejemplo, un mono o un ratón. Un anticuerpo que reacciona de forma cruzada con al menos el mono cinomolgo, por ejemplo, puede proporcionar una mayor flexibilidad y ventajas frente a los anticuerpos anti-MST1R diana conocidos, a los efectos de realizar estudios *in vivo* en múltiples especies con el mismo anticuerpo.

En una realización, el anticuerpo descrito no solo es capaz de unirse a MST1R, sino que también es capaz de inhibir la activación de la MST1R. La inhibición del receptor conduce a la supresión de la actividad quinasa intrínseca del receptor y regula por disminución la transducción de señales. Dicha regulación por disminución puede tener lugar, por ejemplo, limitando la unión del ligando a MST1R, cambiando la conformación de MST1R o interiorizando el MST1R. Más concretamente, el anticuerpo desvelado en el presente documento puede mediar su efecto terapéutico por MST1R a través de funciones efectoras de anticuerpos.

Otra realización más se refiere a la inhibición de la actividad de fosforilación de MST1R dependiente del ligando de MST1R por los anticuerpos descritos en el presente documento. El valor de CI<sub>50</sub> de los anticuerpos desvelados de al menos 100 ng/ml, al menos 50 ng/ml, al menos 20 ng/ml, al menos 10 ng/ml o al menos 5 ng/ml en el sistema de ensayo de transducción de señales de MST1R tal como un "ensayo de la luciferasa Elk1".

Otro anticuerpo descrito en el presente documento también inhibe la activación de MST1R independiente del ligando.

Un anticuerpo adicional desvelado en el presente documento también inhibe la fosforilación de ERK en respuesta al ligando MSP de MST1R.

Otro anticuerpo más descrito en el presente documento también suprime la proliferación favorecida por MSP de las células tumorales que expresan MST1R.

#### (Variantes peptídicas)

Los anticuerpos de la presente invención se describen en las reivindicaciones 1-14 y 27. Los anticuerpos descritos a lo largo de la divulgación no se limitan a las secuencias peptídicas específicas proporcionadas en el presente documento, sino que también se incorporan variantes de estos polipéptidos. El experto en la materia será capaz de preparar, ensayar y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos desvelados en el presente documento, al tiempo que reconocerá aquellas variantes que tendrán la capacidad de suprimir la activación dependiente y/o independiente del ligando de MST1R en el ámbito de la presente invención.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tenga al menos una región determinante de la complementariedad (CDR) alterada (hipervariable) y/o un dominio/una posición marco conservada (FR) (variable), en relación con una secuencia peptídica desvelada en el presente documento. Para ilustrar mejor este concepto, se presenta una breve descripción de la estructura del anticuerpo.

- 5 Un anticuerpo se compone de dos cadenas peptídicas, conteniendo cada una uno (cadena ligera) o tres (cadena pesada) dominios constantes y una región variable (VL, VH), la última de las cuales está compuesta, en cada caso, de cuatro regiones FR y tres CDR separadas. El sitio de unión al antígeno está formado por una o más CDR, aunque las regiones FR proporcionan el marco estructural para las CDR y, por tanto, desempeñan un papel importante en la unión al antígeno. Mediante la modificación de uno o más restos de aminoácidos en una región CDR o FR, el experto puede generar de forma rutinaria secuencias de anticuerpos mutadas o diversificadas, que se pueden explorar contra el antígeno, por ejemplo, para determinar nuevas y mejores propiedades.

10 La FIG. 1 (VH) y la FIG. 2: (VL) delimitan las regiones CDR y FR (de acuerdo con la definición de Kabat) para ciertos anticuerpos desvelados en el presente documento y comparan los aminoácidos en una posición dada entre sí y con respecto a las secuencias de "gen maestro" HuCAL correspondientes (según lo descrito en la patente de EE.UU. n.º 6.300.064).

15 El experto en la materia puede usar los datos en la FIG. 1 y la FIG. 2 para diseñar variantes de péptidos que estén dentro del ámbito de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, las variantes se construyen cambiando los aminoácidos de una o más regiones CDR; una variante también podría tener una o más regiones marco conservadas alteradas. Con referencia a una comparación de los nuevos anticuerpos entre sí, los restos candidatos que se pueden cambiar incluyen restos de la cadena ligera variable y restos de la cadena pesada variable de los MOR X. También se pueden realizar modificaciones en las regiones marco conservadas. Por ejemplo, se podría modificar un dominio FR peptídico en el que haya una desviación en un resto en comparación con una secuencia de línea germinal.

20 Con referencia a la comparación de los nuevos anticuerpos con la secuencia consenso correspondiente o del "gen maestro", se pueden cambiar restos candidatos incluyendo los restos de la cadena ligera variable del MOR X, tales como los restos de VL $\lambda$ 3, e incluyendo los restos de la cadena pesada variable de MOR X, tales como los restos de VH3. Como alternativa, el experto en la materia podría hacer el mismo análisis comparando las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias conocidas de la misma clase de dichos anticuerpos, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Knappik y col. (J. Mol. Biol. 296, 57-86, 2000) y la patente de EE.UU. n.º 6.300.064 expedida a Knappik y col.

25 Además, se pueden obtener variantes usando un MOR X como punto de partida para la optimización mediante la diversificación de uno o más restos de aminoácidos de la secuencia de MOR X, preferentemente restos de aminoácidos de una o más CDR, y mediante la exploración de la colección resultante de variantes de anticuerpos para determinar las variantes con mejores propiedades. La diversificación de uno o más restos de aminoácidos en la CDR-3 de VL, la CDR-3 de VH, la CDR-1 de VL y/o la CDR-2 de VH puede realizarse mediante la síntesis de una colección de moléculas de ADN usando la tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) (Virnekäs, B., Ge, L., Plücker, A., Schneider, K. C., Wellnhofer, G., y Moroney S. E. (1994) "Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis". *Nucl. Acids Res.* 22, 5600).

#### (Variantes de aminoácidos conservadas)

40 Se pueden crear variantes polipeptídicas que conserven la estructura molecular global de una secuencia peptídica de los anticuerpos descritos en el presente documento. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, algunas sustituciones racionales serán reconocidas por el experto en la materia. Las sustituciones de aminoácidos, es decir, las "sustituciones conservadoras", se pueden realizar, por ejemplo, basándose en la similitud de polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofiliidad y/o naturaleza anfipática de los restos implicados.

45 Por ejemplo; (a) los aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) los aminoácidos neutros polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; (c) los aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina; y (d) los aminoácidos cargados negativamente (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Por lo general, se pueden realizar sustituciones en los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina pueden sustituirse entre sí basándose en su capacidad de interrupción de las hélices  $\alpha$ . De manera similar, determinados aminoácidos tales como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina se encuentran más comúnmente en las hélices  $\alpha$ , mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran más comúnmente en las láminas  $\beta$  plisadas. Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina y prolina se encuentran comúnmente en los giros. Se pueden realizar algunas sustituciones preferidas entre los siguientes grupos: (i) S y T; (ii) P y G; e (iii) A, V, L e I. Dado el código genético conocido, y técnicas de ADN recombinante y sintético, el experto en la materia puede construir fácilmente ADN que codifiquen las variantes de aminoácidos conservadoras.

Como se usa en el presente documento, "identidad de secuencia" entre dos secuencias de polipéptidos indica el



porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. "Homología de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que bien es idéntico o que representa sustituciones de aminoácidos conservadoras. Las secuencias de polipéptidos de la invención tienen una identidad de secuencia en las regiones CDR de al menos el 80 %, opcionalmente al menos el 90 % o al menos el 95 %. Los anticuerpos de las realizaciones también tienen una homología de secuencia en las regiones CDR de al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.

(Moléculas de ADN)

La presente divulgación también se refiere a las moléculas de ADN que codifican un anticuerpo descrito en la reivindicación 17. Estas secuencias incluyen, pero sin limitación, las moléculas de ADN expuestas en las FIG. 3A, 3B y 4A a 4F.

Las moléculas de ADN descritas en el presente documento no se limitan a las secuencias desveladas en el presente documento, sino que también incluyen variantes de las mismas. Las variantes de ADN de las diversas realizaciones pueden describirse por referencia a sus propiedades físicas en la hibridación. El experto en la materia reconocerá que el ADN se puede usar para identificar su complemento y, ya que el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, usando técnicas de hibridación de ácidos nucleicos. También se reconocerá que la hibridación puede producirse con menos del 100 % de complementariedad. Sin embargo, dada la selección apropiada de las condiciones, se pueden usar técnicas de hibridación para diferenciar entre secuencias de ADN basándose en su relación estructural con una determinada sonda. Para orientarse con respecto a estas condiciones véase, Sambrook y col., 1989 (Sambrook, J., E. F. Fritsch y T. Maniatis (1989) "Molecular Cloning: A laboratory manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, EE.UU.) y Ausubel y col., 1995 (Ausubel, F. M., R. Brent, R. E. Kingston, D. D. Moore, J. G. Sedman, J. A. Smith y K. Struhl. eds. (1995). "Current Protocols in Molecular Biology". Nueva York: John Wiley and Sons).

La semejanza estructural entre dos secuencias de polinucleótidos se puede expresar en función de la "rigurosidad" de las condiciones en las que las dos secuencias se hibridarán entre sí. Como se usa en el presente documento, el término "rigurosidad" se refiere a la medida en que las condiciones desfavorecen la hibridación. Las condiciones rigurosas desfavorecen enormemente la hibridación, y solo las moléculas más relacionadas estructuralmente se hibridarán entre sí en dichas condiciones. Por el contrario, las condiciones no rigurosas favorecen la hibridación de moléculas que muestran un menor grado de relación estructural. Por lo tanto, la rigurosidad de la hibridación es directamente proporcional a las relaciones estructurales de dos secuencias de ácido nucleico. Las siguientes relaciones son útiles en la correlación de la hibridación y la relación (donde  $T_m$  es la temperatura de fusión de un dúplex de ácido nucleico):

a.

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

b. La  $T_m$  de un dúplex de ADN disminuye en 1 °C con cada aumento del 1 % en el número de pares de bases no coincidentes.

35 c.

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

donde  $\mu 1$  y  $\mu 2$  son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

La rigurosidad de la hibridación es una función de muchos factores, incluyendo la concentración total de ADN, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que interrumpen el enlace de hidrógeno. Los factores que potencian la hibridación incluyen las altas concentraciones de ADN, fuerzas iónicas altas, bajas temperaturas, tamaño de sonda más largo y la ausencia de agentes que interrumpen el enlace de hidrógeno. La hibridación normalmente se realiza en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. En esta etapa, la rigurosidad se controla normalmente modificando la temperatura. Para una alta rigurosidad, la temperatura normalmente es de entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen sondas de oligonucleótidos cortas (< 20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende 6 x SSC, SDS al 0,5 %, solución de 5 x Denhardt y 100 µg de ADN portador no específico. Véase Ausubel y col., apartado 2.9, suplemento 27 (1994). Por supuesto, se conocen muchas condiciones de tamponamiento diferentes, pero funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de relación es más bajo, se puede seleccionar una temperatura más baja. Las temperaturas de unión de baja rigurosidad están entre aproximadamente 25 °C y 40 °C. Una rigurosidad media es de entre al menos aproximadamente 40 °C a menos de aproximadamente 65 °C. Una alta rigurosidad es de al menos aproximadamente 65 °C.

En segundo lugar, se retira el exceso de sonda mediante lavado. Es en esta fase cuando normalmente se aplican condiciones más rigurosas. Por lo tanto, es esta etapa de "lavado" la más importante en la determinación de la relación a través de la hibridación. Por lo general, las soluciones de lavado contienen menores concentraciones de sal. Una solución ilustrativa de rigurosidad media contiene 2 x SSC y SDS al 0,1 %. Una solución de lavado de alta

rigurosidad contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de aproximadamente 0,2 x SSC, conteniendo una solución de rigurosidad preferida aproximadamente 0,1 x SSC. Las temperaturas asociadas con diversas rigurosidades son las mismas que se han descrito anteriormente para la "unión". La solución de lavado también se reemplaza normalmente un número de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones típicas de lavado de alta rigurosidad comprenden el lavado dos veces durante 30 minutos a 55 °C y tres veces durante 15 minutos a 60 °C.

Por consiguiente, la presente divulgación incluye moléculas de ácido nucleico que se hibridan con las moléculas establecidas en las FIG. 3A, 3B y 4A a 4F en condiciones de unión y de lavado de alta rigurosidad, en las que dichas moléculas nucleicas codifican un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tiene las propiedades descritas en el presente documento. Las moléculas de las realizaciones (desde un punto de vista del ARNm) son aquellas que tienen al menos un 75 % o un 80 % (preferentemente, al menos un 85 %, más preferentemente al menos un 90 % y lo más preferentemente al menos un 95 %) de homología o identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN descritas en el presente documento. En un ejemplo particular de una variante de la divulgación, la posición 7 del ácido nucleico de SEQ ID NO: 18 o 20 se puede sustituir de una C a una G, cambiando de este modo el codón de CAA a GAA.

#### (Variantes funcionalmente equivalentes)

Otra clase más de variantes de ADN dentro del ámbito de la invención se puede describir con referencia al producto que codifican (véanse los péptidos enumerados en las FIG. 3C, 3D y 4G a 4L). Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan por el hecho de que codifican las mismas secuencias de péptidos que se encuentran en las FIG. 3C, 3D y 4G a 4L debido a la degeneración del código genético. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 3C también se muestra como SEQ ID NO: 19. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 3D también se muestra como SEQ ID: NO: 21. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 4G también se muestra como SEQ ID: NO: 23. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 4H también se muestra como SEQ ID: NO: 25. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 4I también se muestra como SEQ ED: NO: 27. La secuencia de aminoácidos de la FIG. 4J también se muestra como SEQ ID: NO: 29. La secuencia de aminoácidos de la figura. 4K también se muestra como SEQ ID: NO: 31. La secuencia de aminoácidos de la figura. 4L también se muestra como SEQ ID: NO: 33.

Se reconoce que las variantes de moléculas de ADN proporcionadas en el presente documento se pueden construir de varias maneras diferentes. Por ejemplo, se pueden construir como ADN completamente sintéticos. Los procedimientos de síntesis de oligonucleótidos de manera eficaz en el intervalo de 20 a aproximadamente 150 nucleótidos están ampliamente disponibles. Véase Ausubel y col., apartado 2.11, Suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos solapantes se pueden sintetizar y ensamblar de una manera informada por primera vez por Khorana y col., *J. Mol. Biol.* 72209-217 (1971); véase también Ausubel y col., *supra*, Apartado 8.2. Preferentemente, los ADN sintéticos se diseñan con sitios de restricción convenientes diseñados en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector apropiado.

Como se ha indicado, un procedimiento de generación de variantes es comenzar con uno de los ADN divulgados en el presente documento y, a continuación, realizar la mutagénesis dirigida. Véase Ausubel y col., *supra*, capítulo 8, Suplemento 37 (1997). En un procedimiento típico, se clona un ADN diana en un vehículo de bacteriófago de ADN monocatenario. El ADN monocatenario se aísla y se hibrida con un oligonucleótido que contiene la/s modificación/es de nucleótidos deseada/s. Se sintetiza la cadena complementaria y se introduce el fago bicatenario en un huésped. Parte de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, que se puede confirmar usando la secuenciación del ADN. Además, hay diversos procedimientos disponibles para aumentar la probabilidad de que el fago de la progenie sea el mutante deseado. Estos procedimientos son bien conocidos por los expertos en la materia y hay kits disponibles en el mercado para la generación de dichos mutantes.

#### (Construcciones y expresión de ADN recombinante)

La presente divulgación proporciona además construcciones de ADN recombinantes que comprenden una o más de las secuencias de nucleótidos descritas en las reivindicaciones. Estas construcciones recombinantes se usan en relación con un vector, tal como un plásmido, un fagémido, un fago o un vector viral, en el que se inserta una molécula de ADN que codifica cualquier anticuerpo desvelado.

El gen codificado se puede producir mediante técnicas descritas en Sambrook y col., 1989, y Ausubel y col., 1989. Como alternativa, las secuencias de ADN se pueden sintetizar químicamente usando, por ejemplo, sintetizadores. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en "Oligonucleotide Synthesis" (1984, Gait, ed., IRL Press, Oxford), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Las construcciones recombinantes de la divulgación se componen de vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o los productos proteicos del/de los ADN codificado/s. El vector puede comprender además secuencias reguladoras, incluyendo un promotor unido operativamente al marco de lectura abierto (ORF). El vector puede comprender además una secuencia de marcador seleccionable. También se pueden requerir señales de iniciación específicas y señales secretoras bacterianas para la traducción eficaz de las secuencias de codificación del gen diana insertadas.

La presente divulgación proporciona además células huésped que contienen al menos uno de los ADN descritos en

el presente documento. La célula huésped puede ser prácticamente cualquier célula para la que los vectores de expresión estén disponibles. Puede ser, por ejemplo, una célula huésped eucariota superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción de la construcción recombinante en la célula huésped puede efectuarse mediante transfección con fosfato de calcio, lipofección, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección del fago.

#### (Expresión bacteriana)

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

Los vectores bacterianos pueden estar basados, por ejemplo, en bacteriófagos, plásmidos o fagémidos. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen bacteriano de replicación derivado de plásmidos disponibles en el mercado que contienen normalmente elementos del conocido vector de clonación pBR322 (n.º de referencia ATCC 37017). Después de la transformación de una cepa huésped adecuada y del crecimiento de la cepa huésped hasta una densidad celular apropiada, el promotor seleccionado se desinhibe/se induce por medios apropiados (por ejemplo, cambio de temperatura o inducción química), y las células se cultivan durante un período adicional. Las células se recogen normalmente por centrifugación, se rompen por medios físicos o químicos, y el extracto bruto resultante se conserva para una purificación adicional.

En los sistemas bacterianos, se puede seleccionar ventajosamente una serie de vectores de expresión dependiendo del uso previsto para la proteína que se expresa. Por ejemplo, cuando se va a producir una gran cantidad de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o para explorar bibliotecas de péptidos, por ejemplo, se pueden desear vectores que dirijan la expresión de altos niveles de productos de proteínas de fusión que se purifiquen fácilmente.

#### (Usos terapéuticos)

Los usos terapéuticos implican administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado por la divulgación según lo reivindicado. En el presente documento, una cantidad "terapéuticamente eficaz" se define como la cantidad de un anticuerpo que es una cantidad suficiente para agotar las células MST1R positivas de una zona tratada de un sujeto - ya sea como una sola dosis o de acuerdo con una pauta de múltiples dosis, solo o en combinación con otros agentes, que conduce al alivio de una afección adversa, siendo la cantidad toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un ser humano o un animal (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Un anticuerpo de la divulgación se podría administrar junto con medicamentos conocidos y, en algunos casos, se podría modificar el propio anticuerpo. Por ejemplo, se podría conjugar un anticuerpo a una inmunotoxina o un anticuerpo radiomarcado para poder aumentar más la eficacia.

Los anticuerpos descritos en el presente documento se pueden usar como una herramienta terapéutica o de diagnóstico en una variedad de situaciones en las que el MST1R se expresa o se encuentran de manera no deseada. Los trastornos y las afecciones particularmente adecuados para el tratamiento con un anticuerpo de la divulgación son tumores y neoplasias malignos que expresan el MST1R, por ejemplo, de mama, pulmón, colon, vejiga, piel, páncreas, glioma, linfoma, próstata, tiroides, ovario, gástrico, hígado y estómago.

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente divulgación se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Cualquier anticuerpo descrito en el presente documento se puede administrar por cualquier medio adecuado, que puede variar, dependiendo del tipo de trastorno que se esté tratando. Las vías de administración posibles incluyen parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea), intrapulmonar e intranasal y, si se desea para el tratamiento inmunosupresor local, la administración intralesional. Además, cualquier anticuerpo desvelado se puede administrar por infusión de pulsos, con, por ejemplo, dosis decrecientes del anticuerpo. La dosificación se puede administrar mediante inyecciones, tal como, por ejemplo, inyecciones intravenosas o subcutáneas, dependiendo en parte de si la administración es breve o crónica. La cantidad que se administrará dependerá de una variedad de factores tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo, si se administran otros fármacos. El experto en la materia reconocerá que la vía de administración variará dependiendo del trastorno o de la afección que se vaya a tratar, y entenderá que la vía sería la más apropiada para el individuo en base a los factores específicos de cada individuo.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del nuevo polipéptido, de acuerdo con la presente invención, dependerá en gran medida de las características del paciente en particular, de la vía de administración y de la naturaleza del trastorno que se esté tratando. Se pueden encontrar directrices generales, por ejemplo, en las

publicaciones de la Conferencia Internacional sobre Harmonización y en "Remington's Pharmaceutical Sciences", capítulos 27 y 28, pág. 484-528 (18ª ed., Alfonso R. Gennaro, E. D., Easton, P. A.: Mack Pub. Co., 1990). Más concretamente, la determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores tales como la toxicidad y la eficacia del medicamento. La toxicidad puede determinarse usando procedimientos bien conocidos en la técnica y se encuentran en las referencias anteriores. La eficacia puede determinarse usando las mismas directrices en relación con los procedimientos descritos a continuación en los ejemplos.

#### (Otros usos)

MST1R se expresa a un alto nivel en las células cancerosas de ciertos tumores malignos. Por lo tanto, se puede emplear un anticuerpo anti-MST1R de la divulgación para generar imágenes o visualizar un lugar o una ubicación del posible MST1R en un paciente. A este respecto, un anticuerpo se puede marcar de manera detectable, usando radioisótopos, marcadores de afinidad (tales como biotina, avidina, etc.), marcadores fluorescentes, átomos paramagnéticos, etc. Los procedimientos para realizar dicho marcaje son bien conocidos en la técnica. Las aplicaciones clínicas de anticuerpos en la generación de imágenes de diagnóstico han sido revisadas por Grossman, H. B., *Urol. Clin. North Amer.* 13:465-474 (1986)), Unger, E. C. y col., *Invest. Radiol.* 20:693-700 (1985)), y Khaw, B. A. y col., *Science* 209:295-297 (1980)).

La detección de focos de dichos anticuerpos marcados de manera detectable puede ser indicativa de MST1R, por ejemplo. En una realización, este examen se realiza mediante la extracción de muestras de tejido o de sangre y la incubación de dichas muestras en presencia de los anticuerpos marcados de forma detectable. En una realización, esta técnica se realiza de una manera no invasiva usando imágenes magnéticas, fluorografía, etc. Dicha prueba de diagnóstico se puede emplear en la monitorización del éxito del tratamiento de las enfermedades, en la que la presencia o ausencia de una célula positiva en MST1R es un indicador relevante.

#### (Composiciones terapéuticas y de diagnóstico)

Los anticuerpos de la presente divulgación se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles, en los que un anticuerpo descrito en el presente documento (incluyendo cualquier fragmento funcional del mismo) se combina en una mezcla con un vehículo portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18ª ed., Alfonso R. Gennaro, ED., Easton, P. A.: Mack Pub. Co., 1990), se describen vehículos adecuados y su formulación. Para formar una composición farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración eficaz, dichas composiciones contendrán una cantidad eficaz de uno o más de los anticuerpos de la presente divulgación, junto con una cantidad adecuada de vehículo portador.

Los preparados pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo. Los preparados de liberación controlada se pueden obtener usando polímeros para formar complejos o absorber el anticuerpo anti-MST1R. La administración controlada puede efectuarse seleccionando macromoléculas apropiadas (por ejemplo, poliésteres, poliaminoácidos, polivinilo, pirrolidona, acetato de etilenvinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sulfato de protamina) y la concentración de macromoléculas, así como los procedimientos de incorporación para controlar la liberación. Otro procedimiento posible para controlar la duración de la acción mediante preparaciones de liberación controlada es incorporar anticuerpo anti-MST1R a partículas de un material polimérico tal como poliésteres, poliaminoácidos, hidrogeles, poli(ácido láctico) o copolímeros de vinilacetato de etileno. Como alternativa, en lugar de incorporar estos agentes a partículas poliméricas, es posible atrapar estos materiales en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, o en sistemas de liberación de fármacos coloidales, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas o a macroemulsiones. Dichas técnicas se desvelan en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (1980).

Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de su uso.

Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. Además, el envase o dispositivo dispensador y las composiciones se pueden presentar en un kit para la distribución comercial.

**Breve descripción de las figuras**

[Fig. 1]

La FIG. 1 proporciona secuencias de aminoácidos de diversas regiones pesadas variables de los nuevos anticuerpos, y delimita las regiones CDR y marco conservadas (FR). La secuencia VH3 (SEQ ID NO: 80) se alinea con la secuencia de la región pesada variable de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925, MOR07926 (SEQ ID NO: 19), y la secuencia VH5 (SEQ ID NO: 81) se alinea con la secuencia de la región pesada variable de MOR07919 (SEQ ID NO: 21).

[Fig. 2]

FIG. 2: la FIG. 2A y la FIG. 2B proporcionan secuencias de aminoácidos de diversas regiones ligeras variables de los nuevos anticuerpos, y delimita las regiones CDR y marco conservadas (FR). La secuencia VLk3 (VLk3; SEQ ID NO: 82) se alinea con las secuencias de la región ligera variable de MOR07692 (SEQ ID NO: 23), MOR07923 (SEQ ID NO: 27), MOR07924 (SEQ ID NO: 29), MOR07925 (SEQ ID NO: 31), MOR07926 (SEQ ID NO: 33), y la secuencia VLA3 (VLA3; SEQ ID NO: 83) se alinea con la secuencia de la región ligera variable de MOR07919 (SEQ ID NO: 25).

[Fig. 3]

FIG. 3: la FIG. 3A (MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925, MOR07926; SEQ ID NO: 18) y la FIG. 3B (MOR07919; SEQ ID NO: 20) proporcionan secuencias de ácidos nucleicos de diversas regiones pesadas variables de los nuevos anticuerpos. La FIG. 3C (MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925, MOR07926; SEQ ID NO: 19) y la FIG. 3D (MOR07919; SEQ ID NO: 21) proporcionan secuencias de aminoácidos de diversas regiones pesadas variables de los nuevos anticuerpos. Las regiones CDR H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 se designan desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal en **negrita** y subrayadas.

[Fig. 4]

FIG. 4: La FIG. 4A (MOR07692; SEQ ID NO: 22), la FIG. 4B (MOR07919; SEQ ID NO: 24), la FIG. 4C (MOR07923; SEQ ID NO: 26), la FIG. 4D (MOR07924; SEQ ID NO: 28), la FIG. 4E (MOR07925; SEQ ID NO: 30) y la FIG. 4F (MOR07926; SEQ ID NO: 32) proporcionan secuencias de ácidos nucleicos de diversas regiones ligeras variables de los nuevos anticuerpos. La FIG. 4G (MOR07692; SEQ ID NO: 23), la FIG. 4H (MOR07919; SEQ ID NO: 25), la FIG. 4I (MOR07923; SEQ ID NO: 27), la FIG. 4J (MOR07924; SEQ ID NO: 29), la FIG. 4K (MOR07925; SEQ ID NO: 31) y la FIG. 4L (MOR07926; SEQ ID NO: 33) proporcionan secuencias de aminoácidos de diversas regiones ligeras variables de los nuevos anticuerpos. Las regiones CDR L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 se designan desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal en **negrita** y subrayadas.

[Fig. 5]

La FIG. 5 proporciona secuencias de aminoácidos de regiones pesadas variables de diversas secuencias de genes maestros de anticuerpos de la biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos basadas en el consenso (HuCAL®). Las regiones CDR H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 están subrayadas y se designan desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal. La línea superior es MOR07919 (SEQ ID NO: 21), mientras que la línea inferior es MOR07692/7923/7924/7925/7926 (SEQ ID NO: 19).

[Fig. 6]

La FIG. 6 proporciona secuencias de aminoácidos de regiones ligeras variables de diversas secuencias de genes maestros de anticuerpos de HuCAL® basadas en el consenso. Las regiones CDR L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 están subrayadas y se designan desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal. Los dos conjuntos de líneas de arriba a abajo son los siguientes: MOR07919 (SEQ ID NO: 25); MOR07692 (SEQ ID NO: 23); MOR07923 (SEQ ID NO: 27); MOR07924 (SEQ ID NO: 29); MOR07925 (SEQ ID NO: 31); MOR07926 (SEQ ID NO: 33), respectivamente.

[Fig. 7]

FIG. 7: La FIG. 7A y la FIG. 7B proporcionan la secuencia de ácido nucleico y de aminoácidos de diversas cadenas pesadas de los nuevos anticuerpos (FIG. 7A: MOR07919; FIG. 7B: MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926; respectivamente) expresadas a partir de pMORPH@2\_h\_IgG1f. Las regiones CDR están en **negrita** y subrayadas. La secuencia de aminoácidos de la región constante de VH líder y de la cadena pesada se indica en cursiva o en **negrita**, respectivamente. Los sitios de restricción y los sitios de cebado de los cebadores de secuenciación se designan por encima o por debajo de la secuencia. La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 7A se representa por SEQ ID NO: 64, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 65. La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 7B se representa por SEQ ID NO: 66, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 67.

[Fig. 8]

La FIG. 8 proporciona la secuencia de ácido nucleico (SEQ ID NO: 68) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 69) de una cadena ligera lambda de los nuevos anticuerpos (MOR07919) expresada a partir de pMORPH@2\_h\_Ig\_lambda2. Las regiones CDR están en **negrita** y subrayadas. La secuencia de aminoácidos de la región constante de VH líder y de la cadena ligera lambda se indica en cursiva o en **negrita**, respectivamente. Los sitios de restricción y los sitios de cebado de los cebadores de secuenciación se designan

por encima o por debajo de la secuencia.

[Fig. 9]

5 FIG. 9: La FIG. 9A a la FIG. 9E proporcionan la secuencia de ácido nucleico y de aminoácidos de diversas cadenas ligeras kappa de los nuevos anticuerpos expresadas a partir de pMORPH@2\_h\_Ig\_kappa. Las regiones CDR están en negrita y subrayadas. La secuencia de aminoácidos de la región constante de VL líder y de la cadena ligera kappa se indica en cursiva o en cursiva y en negrita, respectivamente. Los sitios de restricción y los sitios de cebado de los cebadores de secuenciación se designan por encima o por debajo de la secuencia. La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 9A se representa por SEQ ID NO: 70, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 71 (MOR07692). La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 9B se representa por SEQ ID NO: 72, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 73 (MOR07923). La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 9C se representa por SEQ ID NO: 74, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 75 (MOR07924). La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 9D se representa por SEQ ID NO: 76, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 77 (MOR07925). La secuencia de ácido nucleico de la FIG. 9E se representa por SEQ ID NO: 78, mientras que la secuencia de aminoácidos es SEQ ID NO: 79 (MOR07926).

[Fig. 10]

La FIG. 10 proporciona un análisis FACS que demuestra la reactividad cruzada de los anticuerpos aislados (IgG1 MorphoSys- 2 µg/ml) con los ortólogos de MST1R.

[Fig. 11]

20 La FIG. 11 muestra la actividad de unión de MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 con la parte 25-571 del MST1R humano en comparación con el control de PBS. Usando el análisis de la prueba t para n = 3, los valores de p son los siguientes: MOR07692:  $4,56 \times 10^{-7}$ ; MOR07919:  $1,43 \times 10^{-5}$ ; MOR07923:  $2,10 \times 10^{-5}$ ; MOR07924:  $1,42 \times 10^{-6}$ ; MOR07925:  $9,74 \times 10^{-7}$ ; y MOR07926:  $1,53 \times 10^{-6}$ .

[Fig. 12]

25 La FIG. 12 muestra la actividad inhibidora del indicador trans Elk1 en ausencia de ligando. Usando el análisis de la prueba t y una concentración de anticuerpo de 5 µg/ml, los valores de p son los siguientes: MOR07692:  $5,39 \times 10^{-6}$ ; MOR07919:  $3,19 \times 10^{-4}$ ; y MOR07925:  $3,78 \times 10^{-5}$ .

[Fig. 13]

30 La FIG. 13 muestra la inhibición de la fosforilación inducida por 200 ng/ml de MSP por MOR07692 en comparación con el control de hlgG en varios puntos de tiempo (min) a una absorbancia de 450 nm con una referencia de 570 nm. En el punto de tiempo de 5 min, el valor de p es de  $5,43 \times 10^{-5}$ , mientras que en el punto de tiempo de 15 min, el valor de p es  $4,76 \times 10^{-6}$ .

[Fig. 14]

35 La FIG. 14 es una transferencia Western que ilustra la inhibición de la fosforilación inducida por 100 ng/ml de MSP de ERK mediante 1 µg/ml de MOR07692 en comparación con controles sin anticuerpos y de IgG humana en presencia o ausencia de 1 µg/ml de anticuerpo reticulado.

[Fig. 15]

40 La FIG. 15 muestra la actividad inhibidora de los anticuerpos especificados o del control sin anticuerpos sobre la proliferación celular inducida por MSP (%) en presencia o ausencia de 100 ng/ml de MSP. Para los diversos anticuerpos, los valores de p son los siguientes: MOR07692: 0,0001; MOR07919: 0,2037; MOR07923: 0,0106; MOR07924: 0,0203; MOR07925: 0,0042; y MOR07926: 0,0044.

[Fig. 16]

La FIG. 16 muestra la inhibición de la migración inducida por MSP mediante los anticuerpos anti-MST1R indicados.

[Fig. 17]

45 La FIG. 17 muestra el potencial de los anticuerpos anti-MST1R indicados de inducir la interiorización.

## Ejemplos

### (Cultivo de células y transfección transitoria)

50 Se cultivaron células humanas de riñón embrionario (HEK) 293FreeStyle™ en Medio Freestyle 293 (Invitrogen). 293α era un transfectante estable obtenido mediante transfección con vectores de expresión integrinαv e integrinβ3 en células HEK293. Las células HEK293 y 293α se propagaron en DMEM que contenía FCS al 10 %. Se cultivaron PC3 y T47D en RPMI que contenía FCS al 10 %. Para las selecciones, las exploraciones y los ensayos funcionales, se transfectaron células HEK 293FreeStyle™ con ADN de plásmido usando 293fectin (Invitrogen). Se transfectaron células 293T y 293α con ADN de plásmido usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

(Citometría de flujo ("FACS"))

Se incubaron células ( $5 \times 10^5$  células/pocillo) con anticuerpos Fab o IgG a las concentraciones indicadas en 50  $\mu$ l de tampón FACS (PBS, FCS al 5 %) durante 60 min a 4 °C en placas de cultivo de 96 pocillos de fondo redondo (Corning). Se lavaron las células dos veces y después se incubaron con anticuerpo de detección conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC) durante 30 min a 4 °C. Se volvieron a lavar las células de nuevo, se volvieron a suspender en 0,3 ml de tampón FACS y después se analizaron por citometría de flujo en un Cytomics FC500 (Beckman Coulter, Inc.). Los datos se analizaron mediante el software FlowJo (Tomy digital biology Co., Ltd.). Se usó anticuerpo IgG anti-hMSP R policlonal de cabra (R&D Systems) o anticuerpo M2 anti-FLAG (Sigma) como control positivo, y anticuerpo MOR03207 (antisozima) como control negativo.

10 (Resonancia de plasmón superficial)

Se determinaron las constantes cinéticas  $k_{as}$  y  $k_{dis}$  con diluciones en serie de los respectivos Fab que se unen a la proteína de fusión MST1R-Fc inmovilizada de forma covalente (R&D Systems) usando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore). Para la inmovilización covalente del antígeno, se usó la química de acoplamiento de aminas EDC-NHS convencional. Para el acoplamiento directo de la proteína de fusión MST1R-Fc, se recubrieron chips de sensor CM5 (Biacore) con ~600-700 UR en tampón de acetato 10 mM, pH 4,5. Para la celda de flujo de referencia, se usó una cantidad respectiva de HSA (albúmina de suero humano). Se realizaron las mediciones cinéticas en PBS (NaCl 136 mM, KCl 2,7 mM,  $Na_2HPO_4$  10 mM,  $KH_2PO_4$  1,76 mM, pH 7,4) a un caudal de 20  $\mu$ l/min usando un intervalo de concentraciones de Fab de 15,6 a 500 nM. El tiempo de inyección para cada concentración fue de 1 min, seguido de la fase de disociación de 3 min. Para la regeneración, se usaron 5  $\mu$ l de HCl 10 mM. Todos los sensogramas se ajustaron globalmente usando el software de evaluación BIA 3.2 (Biacore).

(Valoración de equilibrio en solución (SET))

La determinación de la afinidad en solución se realizó básicamente como se describe en la bibliografía (Friguet, B., Chaffotte, A. F., Djavadi-Ohanian, L. y Goldberg, M. E. (1985) *J Immunol Methods* 77,305-319). Con el fin de mejorar la sensibilidad y la exactitud del procedimiento de SET, se modificó el procedimiento del ELISA clásico a la tecnología basada en ECL (Haenel, C., Satzger, M., Ducata, D. D., Ostendorp, R. y Brocks, B. (2005) *Anal Biochem* 339, 182-184).

**Ejemplo 1**

(Generación de anticuerpos a partir de bibliotecas HuCAL)

Para la generación de anticuerpos terapéuticos contra MST1R, se llevaron a cabo selecciones con la biblioteca de presentación de fagos HuCAL GOLD MorphoSys. HuCAL GOLD® es una biblioteca de Fab basada en el concepto de HuCAL® (Knappik y col. *J. Mol. Biol.*, 296, 57-86, 2000); Krebs y col., *J. Immunol. Methods*, 254, 67-84, 2001; Rothe y col., *J. Mol. Biol.*, 376(4):1182-200, 2008), en la que las seis CDR están diversificadas, y que emplea la tecnología CysDisplay™ para unir los fragmentos Fab a la superficie del fago (documento WO 01/05950).

(A. Rescate de fagémidos, amplificación de fagos y purificación)

Se amplificó la biblioteca de fagémidos HuCAL GOLD® en 2 x medio YT que contenía 34  $\mu$ g/ml de cloranfenicol y glucosa al 1 % (2 x YT-CG). Tras la infección del fago auxiliar (VCSM13) a una  $DO_{600nm}$  de 0,5 (30 min a 37 °C sin agitación; 30 min a 37 °C con agitación a 250 rpm), se centrifugaron las células (4.120 g; 5 min; 4 °C), se volvieron a suspender en 2 x YT/34  $\mu$ g/ml de cloranfenicol/50  $\mu$ g/ml de kanamicina/IPTG 0,25 mM y se cultivaron durante la noche a 22 °C. Se precipitaron los fagos en PEG a partir del sobrenadante, se volvieron a suspender en PBS/glicerol al 20 % y se almacenaron a -80 °C. La amplificación del fago entre dos series de selección se realizó de la siguiente manera: se infectaron las células TG1 en fase semilogarítmica con fagos eluidos y se sembraron en LB-agar suplementado con glucosa al 1 % y 34  $\mu$ g/ml de cloranfenicol (LB-CG). Tras la incubación durante la noche a 30 °C, se rasparon las colonias, y se usaron para inocular 2 x YT-CG hasta que se alcanzó una  $DO_{600nm}$  de 0,5, y se añadieron fagos auxiliares VCSM13 para la infección como se ha descrito anteriormente.

45 (B. Selecciones con HuCAL GOLD®)

Para las selecciones, se dividieron fagos de anticuerpos HuCAL GOLD® en seis grupos que comprendían diferentes combinaciones de genes maestros VH (grupo 1: VH1/3/5  $\kappa$ , grupo 2: VH1/3/5  $\lambda$ , grupo 3: VH2/4/6  $\kappa$ , grupo 4: VH2/4/6  $\lambda$ , grupo 5: VH1-6  $\kappa$ , grupo 6: VH1-6  $\lambda$ ). Se sometieron estos grupos individualmente a 3 series de selección de células completas en células HEK 293FreeStyle™ transfectadas en vector de expresión de MST1R, seguidas de la elución de pH y una etapa posterior a la adsorción en células HEK 293FreeStyle™ negativas en MST1R para el agotamiento de los fagos de anticuerpos irrelevantes. Finalmente, el resto de fagos de anticuerpos se usó para infectar células TG1 de *E. coli* que luego se sembraron en placas de agar y se incubaron durante la noche a 30 °C. Al día siguiente, se rasparon las colonias bacterianas de las placas, se rescataron los fagos y se amplificaron como se ha descrito anteriormente. La segunda y la tercera serie de selección se realizaron como la inicial. Además de las selecciones convencionales, se aplicó la tecnología LCDR3-RapMAT® para identificar potencialmente clones con mayor afinidad. RapMAT® representa un procedimiento de maduración de la afinidad incorporado para la rápida

selección de anticuerpos de alta afinidad. Esta tecnología se basa en el diseño modular de la biblioteca de Fab HuCAL GOLD®. Para el procedimiento RapMAT®, se realizaron dos series de selección convencional con grupos separados de las bibliotecas lambda y kappa. Los grupos de Fab seleccionados de la segunda serie se diversificaron mediante el intercambio de LCDR3 con casetes de la biblioteca de LCDR3. Las bibliotecas de Fab resultantes se sometieron a dos series adicionales de selección en condiciones rigurosas.

#### (C. Subclonación y expresión de fragmentos Fab solubles)

Las inserciones codificantes de Fab de los fagémidos HuCAL GOLD® seleccionados se subclonaron en el vector de expresión pMORPH@x9\_Fab\_FS (Rauchenberger y col., *J. Biol. Chem.* 278(40):38194-205, 2003) para facilitar la rápida expresión de los Fab solubles. Con este fin, se cortaron las inserciones codificantes de Fab (ompA-VLCL y phoA-Fd) de los clones seleccionados del plásmido de ADN con *XbaI* y *EcoRI*, y se clonaron en el vector cortado con *XbaI/EcoRI* pMORPH@x9\_FS. Los Fab expresados en este vector portan dos marcadores C-terminales (FLAG™ y Strep-tag® II) para la detección y la purificación.

#### (D. Expresión de anticuerpos Fab HuCAL GOLD® en *E. coli* y purificación)

La expresión de fragmentos Fab codificados por pMORPH@x9\_Fab\_FS en células TG-1 de *E. coli* se llevó a cabo en cultivos en matraces de agitador usando 750 ml de 2 x medio YT suplementado con 34 µg/ml de cloranfenicol. Se agitaron los cultivos a 30 °C hasta que se alcanzó una DO<sub>600nm</sub> de 0,5. Se indujo la expresión mediante la adición de IPTG 0,75 mM durante 20 horas a 30 °C. Se recogieron las bacterias por centrifugación y se preparó la fracción periplásmica usando 30-35 ml de BBS. Se purificaron los Fab a través de Strep-tag® II usando columnas de sefarosa Step-Tactin. La pureza de las muestras se analizó junto con patrones de calibración mediante SDS-PAGE en estado reducido, desnaturalizado, y mediante cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) en estado nativo. Las concentraciones de proteína se determinaron por espectrofotometría UV (Krebs y col., *J. Immunol. Methods* 254, 67-84, 2001).

### **Ejemplo 2**

(Clonación, expresión y purificación de IgG1 HuCAL®)

Para expresar la IgG1 de longitud completa, se subclonaron fragmentos de los dominios variables de las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) a partir del vector de expresión de Fab en vectores pMORPH@2\_hlg. Para subclonar los fragmentos VH, se usaron las enzimas de restricción *MfeI* y *BspI*. Para subclonar los fragmentos VL kappa o VL lambda, se usaron las enzimas de restricción *EcoRV* y *BsmI* o *HpaI*, respectivamente. Tras la digestión, se aislaron los fragmentos VH y VL a partir de gel de agarosa preparativo y se ligaron en los respectivos vectores de expresión de IgG (el fragmento VH en pMORPH@2\_h\_IgG1 f; el fragmento Vkappa en pMORPH@2\_h\_Igk; el fragmento Vlambda en pMORPH@2\_h\_Igλ2). Los plásmidos de expresión de IgG resultantes se caracterizaron mediante análisis de restricción y secuenciación. Se realizó la expresión transitoria de IgG humana de longitud completa en células HKB11, que se transfectaron con vectores de expresión de cadena pesada y ligera de IgG. Se purificaron las IgG a partir de sobrenadantes de cultivo celular mediante cromatografía de afinidad a través de la columna de Proteína A Sefarosa. El procesamiento de corriente más abajo incluyó un intercambio de tampón mediante la filtración en gel y filtración estéril de la IgG purificada. El control de calidad reveló una pureza > 90 % mediante SDS-PAGE reductora y > 90 % de IgG monomérica determinada por cromatografía de exclusión molecular analítica.

### **Ejemplo 3**

(Detección mediante ELISA de clones de Fab HuCAL® e IgG1 HuCAL®)

Se recubrieron los pocillos de una placa de microvaloración de 384 pocillos MaxiSorp™ con 0,5 µg/ml de proteína de fusión MST1R-Fc recombinante diluida en PBS. Se incubó la placa durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, se lavaron los pocillos 3 veces con PBST (Tween 20 al 0,05 % en PBS) y después se bloquearon con MPBST (leche en polvo al 5 % en PBST) durante 30 min a temperatura ambiente en un agitador de placas de microtitulación. Se lavaron los pocillos 3 veces con PBST antes de añadir el anticuerpo primario, es decir, extractos de BEL prebloqueado de clones de Fab HuCAL® o anticuerpos HuCAL® purificados y anticuerpos de control. Se incubó la placa durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador de placas de microtitulación y después se lavó 3 veces con PBST. Para la detección de los anticuerpos HuCAL®, se añadió anticuerpo de cabra anti-IgG humana con fosfatasa alcalina (Dianova, diluido a 1:5000 en leche en polvo al 0,5 % en PBST) y se incubó la placa durante 1 h a temperatura ambiente en un agitador de placas de microtitulación. Posteriormente, se lavó la placa 5 veces con TBST (Tween 20 al 0,05 % en TBS). Se añadió Attophos (AttoPhos Substrate Set, Roche) (diluido a 1:10 en TBS) y se midió la fluorescencia en un lector de placas de microtitulación TECAN (emisión: 535 nm, excitación: 430 nm).

### **Ejemplo 4**

(Análisis de reactividad cruzada mediante FACS)

Análisis FACS de las células que expresan ortólogos de MST1R: se construyeron vectores de expresión de MST1R de ser humano (la secuencia de nucleótidos de ADNc se muestra como el nº de referencia del GenBank:



NM\_002.447.2), MST1R de mono cinomolgo y MST1R de ratón (la secuencia de nucleótidos de ADNc se muestra como el n° de referencia del GenBank: NM\_009.074.1) que contenían el marcador Flag N-terminal (pFLAG-myc-CMV-19, Sigma). El ADNc codificante del MST1R de mono cinomolgo se amplificó por PCR usando ADNc de estómago de mono cinomolgo como molde con cebadores directo e inverso que tenían las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 34 y 35, respectivamente. Por el análisis de secuenciación del producto de PCR, se identificó la secuencia de nucleótidos del ORF del MST1R de mono cinomolgo como se muestra en SEQ ID NO: 36. La secuencia de aminoácidos correspondiente se muestra en SEQ ID NO: 37. A continuación, se amplificaron los ADNc de ORF de MST1R de ser humano, mono cinomolgo y ratón, excluyendo las regiones de péptidos señal, usando los respectivos cebadores directo e inverso que tenían las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 38 y 39 (ser humano), 40 y 41 (mono cinomolgo), y 42 y 43 (ratón) con los sitios de clonación apropiados, y después se clonaron en pFLAG-myc-CMV-19. Un fragmento de MST1R de ser humano amplificado codifica los aminoácidos correspondientes al n° de referencia del GenBank: NP\_002438.2 (SEQ ID NO: 45). Un fragmento de MST1R de ratón codifica los aminoácidos correspondientes al n° de referencia del GenBank: NP\_033100.1 (SEQ ID NO: 47), a excepción de las diferencias de los aminoácidos de las posiciones: 688 (Leu a Pro), 713 (Ile a Val), 714 (Ala a Gly) y 719 (Ala a Val). Se transfectaron estos vectores de expresión en células HEK293T. Para el análisis FACS, las células se incubaron con 2 µg/ml de anticuerpos primarios, seguido de la incubación con anticuerpo secundario marcado con FITC como se ha descrito anteriormente. En la FIG. 10, los anticuerpos anti-Flag confirmaron la expresión de cada proteína (MST1R de ser humano, de mono cinomolgo y de ratón). MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 mostraron unión a MST1R tanto de ser humano como de mono. Por otro lado, MOR07919 también presentó la unión a MST1R de ratón además de a MST1R de ser humano y de mono.

Se decidió la secuencia de nucleótidos de estos anticuerpos mediante secuenciador de ADN. La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada variable de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se decidió como se muestra en la FIG. 3A y SEQ ID NO: 18. La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada variable de MOR07919 se muestra en la FIG. 3B y SEQ ID NO: 20. La secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 Y MOR07926 se decidió como se muestra en la FIG. 3C y SEQ ID NO: 19. La secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable de MOR07919 se muestra en la FIG. 3D y SEQ ID NO: 21.

La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07692 se muestra en la FIG. 4A y SEQ ID NO: 22. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07692 se muestra en la FIG 4G y SEQ ID NO: 23. La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07919 se muestra en la FIG. 4B y SEQ ID NO: 24. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07919 se muestra en la FIG. 4H y SEQ ID NO: 25. La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07923 se muestra en la FIG. 4C y SEQ ID NO: 26. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07923 se muestra en la FIG. 4I y SEQ ID NO: 27. La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07924 se muestra en la FIG. 4D y SEQ ID NO: 28. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07924 se muestra en la FIG. 4J y SEQ ID NO: 29. La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07925 se muestra en la FIG. 4E y SEQ ID NO: 30. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07925 se muestra en la FIG. 4K y SEQ ID NO: 31. La secuencia de nucleótidos de cadena ligera variable de MOR07926 se muestra en la FIG. 4F y SEQ ID NO: 32. La secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable de MOR07926 se muestra en la FIG. 4L y SEQ ID NO: 33.

La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena pesada variable (H-CDR3) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 1. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena pesada variable (H-CDR3) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 4.

La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de cadena pesada variable (H-CDR2) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 2. La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de cadena pesada variable (H-CDR2) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 5.

La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de cadena pesada variable (H-CDR1) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 3. La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de cadena pesada variable (H-CDR1) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 6.

La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07692 se muestra en SEQ ID NO: 7. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 8. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07923 se muestra en SEQ ID NO: 9. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07924 se muestra en SEQ ID NO: 10. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07925 se muestra en SEQ ID NO: 11. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de cadena ligera variable (L-CDR3) de MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 12.

La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de cadena ligera variable (L-CDR2) de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 14. La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de cadena ligera variable (L-CDR2) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 16.

La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de cadena ligera variable (L-CDR1) de MOR07692, MOR07923,

MOR07924, MOR07925 y MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 13. La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de cadena ligera variable (L-CDR1) de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 15.

5 La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07692 se muestra en la SEQ ID: NO: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07692 se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07692 se muestra en SEQ ID: NO: 54. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07692 se muestra en SEQ ID NO: 55.

10 La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07923 se muestra en la SEQ ID: NO: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07923 se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07923 se muestra en SEQ ID: NO: 56. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07923 se muestra en SEQ ID NO: 57.

La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07924 se muestra en la SEQ ID: NO: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07924 se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07924 se muestra en la SEQ ID: NO: 58. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07924 se muestra en SEQ ID NO: 59.

15 La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07925 se muestra en la SEQ ID: NO: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07925 se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07925 se muestra en SEQ ID: NO: 60. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07925 se muestra en SEQ ID NO: 61.

20 La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07926 se muestra en SEQ ID: NO: 50. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 51. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07926 se muestra en SEQ ID: NO: 62. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07926 se muestra en SEQ ID NO: 63

25 La secuencia de nucleótidos de la cadena pesada de MOR07919 se muestra en la SEQ ID: NO: 48. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 49. La secuencia de nucleótidos de la cadena ligera de MOR07919 se muestra en SEQ ID: NO: 52. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera de MOR07919 se muestra en SEQ ID NO: 53.

### Ejemplo 5

(Análisis de la actividad de unión mediante ELISA)

30 Se recubrieron los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos MaxiSorp™ con 1 µg/ml de proteína de fusión MST1R-Fc recombinante (que contenía la secuencia de aminoácidos de 25 a 571 de MST1R humano, R&D) diluida en PBS. Se incubó la placa durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, se lavaron los pocillos una vez con tampón de PBS-FCS (FCS al 5 % en PBS) y después se bloquearon con tampón de PBS-FCS durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras eliminar el tampón de PBS-FCS, se añadieron 4 µg/ml de anticuerpo primario a los pocillos recubiertos con MST1R-Fc y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de lavar una vez con tampón de PBS-FCS, se añadió el anticuerpo secundario y se dejó incubar durante 1 h a temperatura ambiente. Después de lavar 3 veces con tampón de PBS-FCS, se añadió sustrato de HRP (0,4 mg/ml de diclorhidrato de o-fenilendiamina y peróxido de hidrógeno al 0,006 % en tampón de sustrato (citrate de tri-sodio deshidratado 50 mM, hidrógeno-fosfato de sodio 100 mM, pH 4,5)). Tras colorearse de amarillo, se añadió más HCl 1 M para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 490 nm en un lector de placas de microtitulación EnVision. En la FIG. 11, todos los anticuerpos obtenidos (MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926) mostraron unión a la parte 25-571 de MST1R humano. Cada anticuerpo era aplicable a la inmunoprecipitación de MST1R no reducido y no desnaturalizado, pero no a la transferencia Western para detectar el MST1R reducido y desnaturalizado (datos no mostrados). Ello indica que estos anticuerpos reconocen la conformación nativa de los restos de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.

### 45 Ejemplo 6

(Ensayos biológicos)

(A. Ensayo del gen indicador de la luciferasa Elk1)

50 Se ensayó la funcionalidad de los anticuerpos mediante el ensayo del gen indicador de la luciferasa Elk1. El principio del ensayo se basa en la cotransfección de células 293α con varios vectores. MST1R está integrado en la membrana celular y se activa (se fosforila) para transducir la señal a la ERK (quinasa regulada por señales extracelulares) cuando se sobreexpresa o se estimula con MSP. Para ensayar la funcionalidad de los anticuerpos, se estableció el ensayo del gen indicador de la luciferasa Elk1 de la siguiente manera: en primer lugar, se construyó el vector pFR-Luc2CP. Para construir pFR-Luc2CP, se digirió el vector pFR-Luc (Stratagene) con *HindIII*, se trató con ADN polimerasa de T4 para la formación de extremos romos, y se digirió con *BamHI* para obtener un fragmento de aproximadamente 140 pb que contenía 5 x elemento de unión a GAL4 y la caja TATA. Se digirió

pGL4.12[*luc2CP*] (Promega) con *Eco*CR1/*Bgl*II, se desfosforiló y se ligó al fragmento anterior para generar pFR-Luc2CP. A continuación, se contranfectaron transitoriamente células 293 $\alpha$  con pcDNA-DEST40 MST1R, pcDNA-DEST40, pFA2-EIk1 (Stratagene), pFR-Luc2CP y pGL4.74 [hRluc/TK] (Promega) usando el procedimiento de transfección de Lipofectamine 2000 (Invitrogen), y se sembraron en placas de cultivo celulares blancas de 96 pocillos. El día siguiente de la transfección, se preincubaron las células con los anticuerpos durante 1 hora y después se añadió el ligando (MSP humano) a los pocillos. Después de 6 horas de incubación, se prepararon lisados celulares, y se midieron la actividad de la luciferasa de luciérnaga (señal específica) y la actividad de la luciferasa de *Renilla* (señal para la normalización) usando el sistema de ensayo de indicador de luciferasa dual (Promega). Se calculó la proporción de luciérnaga/*Renilla* para normalizar los datos de cada pocillo. La Tabla 2 muestra los valores de  $CI_{50}$  en presencia de 100 ng/ml de ligando de MSP. MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 mostraron un bajo valor de  $CI_{50}$ , que variaba entre 4 y 100 ng/ml. Como se muestra en la FIG. 12, la sobreexpresión de MST1R indujo por sí misma la activación independiente del ligando de MST1R. MOR07925, MOR07919 y MOR07692 también suprimieron este tipo de activación de MST1R.

[Tabla 2]

Tabla 2: valor de  $CI_{50}$  del ensayo de gen indicador de la luciferasa Elk1

ID del clon	$CI_{50}$ del ensayo de indicador (ng/ml)
MOR07692	4,4
MOR07919	87,6
MOR07923	9
MOR07914	15,7
MOR07925	5,9
MOR07926	11,4

(B. ELISA para la detección de la fosforilación de MST1R)

Se determinó el cambio en el estado de fosforilación de MST1R después del tratamiento con el ligando y/o anticuerpo mediante el sistema de ELISA. Tras la incubación durante la noche de células PC3 ( $1 \times 10^6$ ) en placas de 6 cm de diámetro, se lavaron las células con PBS y se incubaron con medio BSA-RPMI al 0,1 %. Después de una noche de incubación, se trataron las células con 1  $\mu$ g/ml de anticuerpo MOR07692 durante 1 h a 37 °C, y después se estimularon con 200 ng/ml de MSP recombinante (R&D Systems) durante 0 min a 15 min. A continuación, se prepararon lisados celulares, y se midieron las formas fosforiladas de MST1R mediante el sistema ELISA R/Ron de MSP humana fosforilada (R&D Systems) según las instrucciones del proveedor. MOR07692 mostró una inhibición completa de la fosforilación de MST1R favorecida por la adición de ligando de MSP como se muestra en la FIG. 13.

(C. Transferencia Western para ERK activada)

Se determinó el cambio en el estado de fosforilación de ERK después del tratamiento con el ligando y/o anticuerpo mediante transferencia Western. Tras una noche de cultivo de las células PC3 ( $2 \times 10^5$ ) en placa de 12 pocillos, se lavaron las células con PBS y se incubaron con medio BSA-RPMI al 0,1 %. Tras la incubación durante la noche, se trataron las células con 1  $\mu$ g/ml de anticuerpo MOR07692 con o sin 1  $\mu$ g/ml de anticuerpo purificado por afinidad de cabra contra IgG-Fc humana (Cappel) durante 1 h a 37 °C. Tras la incubación, se añadieron 100 ng/ml de MSP recombinante (R&D Systems), y se volvieron a incubar durante 30 minutos. A continuación, se lisaron las células con tampón RIPA que contenía inhibidor mini completo (Roche) y de fosfatasa (Nakarai Tesque). Se retiraron los lisados de los restos celulares por centrifugación, y se determinaron las concentraciones de proteína usando el ensayo de proteína BCA (PIERCE). Se volvieron a suspender los lisados en tampón que contenía  $\beta$ -mercaptoetanol y se desnaturalizaron a 99 °C durante 5 minutos. Se resolvió la proteína (10  $\mu$ g/carril) mediante SDS-PAGE en geles al 5-20 %. Se transfirieron las proteínas a una membrana de PVDF (BioRad). Se bloquearon las membranas con Blockace (Yukijirushi), durante 1 hora a temperatura ambiente, y se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos policlonales contra anticuerpo ERK o ERK fosforilado. Después del lavado, se incubaron las membranas con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante anti-conejo (Amersham). Se visualizaron las bandas inmunorreactivas en películas de rayos X usando sustrato ECL plus (GE Healthcare). La FIG. 14 representa la fosforilación de ERK en respuesta a ligandos MSP. El aumento fue casi completamente inhibido por la adición de MOR07692 en presencia y ausencia de anticuerpo de reticulación contra IgG-Fc humana.

(D. Ensayo de proliferación celular)

Se sembraron células T-47D (5.000 células/pocillo) suspendidas en medio RPMI que contenía FCS tratado con carbón vegetal/dextrano al 2 % (Hyclone) en placas de 96 pocillos. Se incubaron las células con 1  $\mu$ g/ml de anticuerpos durante 1 hora a 37 °C, y después se estimularon con 100 ng/ml de MSP recombinante. Después de 5 días de incubación, se midió el ATP celular con el kit de ensayo de la viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Como se muestra en la FIG. 15, MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926 suprimieron claramente la proliferación favorecida por MSP de las células T-47D. MOR07919 tuvo una actividad inhibitoria más débil que el resto de los anticuerpos.

(E. Ensayo de migración)

Se sembraron células BxPC-3 ( $5 \times 10^4$  células/pocillo) suspendidas en medio RPMI que contenía FCS al 10 % en placas de ensayo de migración celular Oris™ de 96 pocillos (Platypus Technologies, LLC). Después del cultivo durante la noche, se retiraron los tapones de los pocillos de ensayo y se reemplazó el medio por FCS tratado con carbón vegetal/dextrano al 2 % (Hyclone). Se incubaron las células con 1 µg/ml de anticuerpos durante 1 hora a 37 °C, y después se estimularon con 300 ng/ml de MSP recombinante. Después de 24 h de incubación, se observaron las células migradas usando microscopía de campo brillante (Nikon) y luego se analizaron sus imágenes con el software Image J para calcular la superficie exenta de células. Como se muestra en la FIG. 16, MOR07919, MOR07692 y MOR07925 suprimieron claramente la migración de las células BxPC-3 favorecida por MSP. MOR07692 y MOR07925 resultaron tener una actividad inhibitora más potente en comparación con MOR07919.

(F. Ensayo de interiorización)

Para evaluar la capacidad de los anticuerpos para la interiorización, se usó conjugado secundario de Hum-ZAP (saporina-IgG anti-humana de cabra purificada por afinidad proporcionada por ADVANCED TARGETING SYSTEMS) como anticuerpo secundario para producir la inhibición de la síntesis de proteínas y, en última instancia, la muerte celular tras la interiorización en las células. Se sembraron células PC3 (2.000 células/pocillo) suspendidas en medio RPMI que contenía FCS al 10 % en placas de cultivo blancas de 96 pocillos de fondo plano transparente. Al día siguiente, se preincubaron las células con anticuerpos durante 1 hora a 4 °C. Tras eliminar el medio que contenía los anticuerpos, se añadieron 0,5 µg/ml de conjugado secundario de Hum-ZAP a los pocillos. Se incubaron las placas durante 1 hora a 4 °C y luego durante 3 días a 37 °C. Se midió el ATP celular con el kit de ensayo de la viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega), de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Como se muestra en la FIG. 17, la viabilidad de las células PC3 se redujo en gran medida por el tratamiento con MOR07692, MOR07919, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926, lo que sugiere el potencial de estos anticuerpos para interiorizarse.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED  
 <120> ANTI-MST1R ANTIBODIES AND USES THEREOF  
 30 <130> DSPCT-FP1004  
 <150> US 61/151.411  
 <151> 10-02-2009  
 35 <160> 83  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 40 <210> 1  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 1  
  
 Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr  
 1 5  
  
 <210> 2  
 <211> 17  
 50 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 2  
  
 Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
  
 Gly

ES 2 583 281 T3

5 <210> 3  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
<400> 3

Ser Tyr Ser Met Ser  
1 5

10 <210> 4  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
15 <400> 4

Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His  
1 5 10

20 <210> 5  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
25 <400> 5

Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

30 <210> 6  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
35 <400> 6

Asn Tyr Trp Ile Ser  
1 5

40 <210> 7  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
<400> 7

Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro Tyr Thr  
1 5

45 <210> 8  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
50 <400> 8



ES 2 583 281 T3

<400> 14

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

5 <210> 15  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 15

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val His  
1 5 10

15 <210> 16  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

20 <900> 16

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser  
1 5

25 <210> 17  
<211> 547  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 17

ES 2 583 281 T3

Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe  
 1 5 10 15  
 Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30  
 Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val  
 50 55 60  
 Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala Gly Asp Pro Gly Cys Glu Thr Cys  
 65 70 75 80  
 Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr  
 85 90 95  
 Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly  
 100 105 110  
 Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His  
 130 135 140  
 Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr  
 145 150 155 160  
 Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala  
 165 170 175  
 Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala Gly Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val  
 180 185 190  
 Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe  
 195 200 205  
 Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu  
 210 215 220  
 Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val  
 225 230 235 240  
 Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu  
 245 250 255  
 Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu  
 260 265 270



ES 2 583 281 T3

Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro  
 275 280 285

Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val Leu Gln Val Ala His Ser Ala Pro  
 290 295 300

Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu  
 305 310 315 320

Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val  
 325 330 335

Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr  
 340 345 350

Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro  
 355 360 365

Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro  
 370 375 380

Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His  
 385 390 395 400

Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn  
 405 410 415

Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu  
 420 425 430

Asp Asn Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu  
 435 440 445

Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn  
 450 455 460

Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg  
 465 470 475 480

Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val  
 485 490 495

Pro Ile Arg Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys  
 500 505 510

Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys  
 515 520 525

Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro  
 530 535 540

ES 2 583 281 T3

Pro Lys Leu  
545

5 <210> 18  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

10 <220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(351)

<400> 18

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc	48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr	
20 25 30	
tct atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg	144
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
agc tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg	192
Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
50 55 60	
aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
65 70 75 80	
ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gcg cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg	336
Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
100 105 110	
gtg acg gtt agc tca	351
Val Thr Val Ser Ser	
115	

15 <210> 19  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 19

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

ES 2 583 281 T3

Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 20  
<211> 363  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(363)

10

<400> 20

cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa 48  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act aat tat 96  
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

tgg att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg 144  
Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

ggc ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct ccg agc ttt 192  
Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat 240  
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc 288  
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

gcg cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat cat tgg ggc 336  
Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly  
100 105 110

caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca 363  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

15

<210> 21  
<211> 121  
<212> PRT

ES 2 583 281 T3

<213> *Homo sapiens*

<400>21

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

5

<210> 22

<211> 330

<212> ADN

10

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(330)

15

<400> 22

ES 2 583 281 T3

```

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
           20           25           30

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
           35           40           45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
           50           55           60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65           70           75           80

cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct      288

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

tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
           100           105           110

```

<210> 23  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 23

5

```

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 583 281 T3

<210> 24  
 <211> 330  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)  
 10  
 <400> 24

```

gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca cca ggt cag      48
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1                               5                               10          15

acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct aag tat gtt      96
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val
                20                               25          30

cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat      144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
                35                               40          45

cgt gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc      192
Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

                50                               55                               60

aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65                               70                               75          80

gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act gag ttt act      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr
                85                               90          95

tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag      330
Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
                100                               105          110
  
```

15  
 <210> 25  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 25

ES 2 583 281 T3

```

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

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

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

Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50           55           60

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

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

Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
           100          105          110
    
```

```

5 <210> 26
  <211> 330
  <212> ADN
  <213> Homo sapiens

10 <220>
   <221> CDS
   <222> (1)..(330)

   <400> 26
    
```

```

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
           20           25           30
    
```

ES 2 583 281 T3

```

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
      35              40              45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
      50              55              60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
      65              70              75              80

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct      288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro
      85              90              95

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
      100              105              110

```

5  
 <210> 27  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 27

```

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

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

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

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

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

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

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

```

10  
 <210> 28  
 <211> 330  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)  
 20  
 <400> 28



ES 2 583 281 T3

```

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
           20           25           30

lat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
           35           40           45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
           50           55           60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65           70           75           80

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct      288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro
           85           90           95

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
           100           105           110

```

5  
<210> 29  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

10  
<400> 29

```

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 30

ES 2 583 281 T3

<211> 330  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)

10 <400> 30

```

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1                               5                               10                               15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
                               20                               25                               30

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                               35                               40                               45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
                               50                               55                               60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65                               70                               75                               80

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat ttt aat cct cct      288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro
                               85                               90                               95

cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330
His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
                               100                              105                              110
    
```

15 <210> 31  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

```

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

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

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

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

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

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

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
    
```

100 105 110

20

ES 2 583 281 T3

<210> 32  
 <211> 330  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(330)  
 10  
 <400> 32

```

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1                               5                               10                               15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
                20                               25                               30

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      144
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                35                               40                               45

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      192
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
                50                               55                               60

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65                               70                               75                               80

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct ctt att atg cct      288
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro
                85                               90                               95

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg      330
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
                100                               105                               110
  
```

<210> 33  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15  
 <400> 33  
 20

ES 2 583 281 T3

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

5 <210> 34  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Cebador directo de PCR  
 <400> 34  
 ttggcccagt ccagacctcg agtc 24

15 <210> 35  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador inverso de PCR  
 <400> 35  
 actctgtgga gtagggacc taatg 25

25 <210> 36  
 <211> 4200  
 <212> ADN  
 <213> *Macaca fascicularis*

30 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(4200)

35 <400> 36

ES 2 583 281 T3

atg gag ctc ctc cct ccg ctg cct cag tcc ttc tta ctg ctg ctg ctg	48
Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
ttg cct gcc aag ccc gcg gcg gcc aag gaa tgg cag tgc ccg cgc acc	96
Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr	
20 25 30	
ccc tac gcg gcc tct cga gac ttt aac gtg aag tac atg gtg ccc agc	144
Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser	
35 40 45	
ttc tcc gcc gga ggc ctg gtg cag acc atg gtg acc tac cag ggc gac	192
Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp	
50 55 60	
aaa aat gag agt gct gtg ttt gta gcc ata cgc aat cgc ctg cac gtg	240
Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val	
65 70 75 80	
ctt ggg cct gac ctg aag tct gtc cag agc ctg gcc acg ggc cct gct	288
Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala	
85 90 95	

ES 2 583 281 T3

ggc gac cct ggc tgc cag acg tgt gca gcc tgt ggc cca ggc ccc cac 336  
 Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His  
 100 105 110

ggc cct tcc ggt gac aca gac aca aag gtg ctg gtg ctg gag ccc gcg 384  
 Gly Pro Ser Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Glu Pro Ala  
 115 120 125

ctg cct gcc ctg gtc agt tgt ggc tcc agc ctg cag ggc cgc tgc ttc 432  
 Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe  
 130 135 140

ctg cat gac cta gat ccc caa ggg aca gcc gtg cat ctg gca gcg cca 480  
 Leu His Asp Leu Asp Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro  
 145 150 155 160

gcc tgc ctc ttc tca gcc cac cat aac cgg ccc gat gac tgc ccc gac 528  
 Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp  
 165 170 175

tgt gtg gcc agc cca ttg ggc acc cgt gtg act gtg gtt gag caa ggc 576  
 Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly  
 180 185 190

cag gcc tcc tat ttc tac gtg gca tcc tca ctg gac gca gcc gtg gct 624  
 Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala  
 195 200 205

gcc agc ttc agc cca cgc tca gtg tct atc agg cgt ctc aag gcc gac 672  
 Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp  
 210 215 220

gcc tcg gga ttt gca ccg ggc ttt gtg gca ttg tca gtg ctg ccc aag 720  
 Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys  
 225 230 235 240

cat ctt gtc tcc tac agt att gaa tat gtg cac agc ttc cat acg gga 768  
 His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly  
 245 250 255

gcc ttc gtc tac ttc ctg act gta cag ccg gcc agc gtg act gat gct 816  
 Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Ala  
 260 265 270

cct ggt gcc ctg cac aca cgc ctg gca cga ctt agc gcc act gag cca 864  
 Pro Gly Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro  
 275 280 285

gag ttg ggt gac tat cgg gag ctg gtc ctc gac tgc aga ttt gct cca 912  
 Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro  
 290 295 300

aaa cgc agg cgc cgg ggg gcc cca gag ggc gga cag ccc tac cct gtg 960  
 Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val  
 305 310 315 320

ctg cgg gtg gcc cac tct gct cca gtg ggt gct caa ctt gcc act gag 1008  
 Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu  
 325 330 335

ctg agc att gct gag ggc cag gaa gtg cta ttt ggg gtc ttt gtg gct 1056  
 Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Ala  
 340 345 350

ggc aag gat agt ggc cct ggc gtg ggc ccc aac tct gtc gtc tgt gcc 1104  
 Gly Lys Asp Ser Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala  
 355 360 365

ES 2 583 281 T3

ttc ccc att gac ctg ctg gac aca tta att gat gaa ggt gtg gag cgc Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg 370 375 380	1152
tgt tgt gaa tcc cca gtc cat cca ggc ctc cgg cga ggc ctc gac ttc Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe 385 390 395 400	1200
ttc cag tca ccc agt ttt tgc ccc aac ccg cct ggc ctg gag gcc ccc Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Pro 405 410 415	1248
agc ccc aac acc agc tgc cgc cac ttc cct ttg ctg gtc agt agc agc Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser 420 425 430	1296
ttc tca cgt gtg gac cta ttc aat ggg ctg ttg gga aca gta gag gtc Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Thr Val Glu Val 435 440 445	1344
act gca ctg tat gtg aca cgc ctt gac aac gtc aca gtg gca cac atg Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met 450 455 460	1392
ggc aca gcg gat ggg cgt atc ctg cag gtg gag ctg gcc agg tca ctc Gly Thr Ala Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Ala Arg Ser Leu 465 470 475 480	1440
aac tac ttg ctg tat gtg tcc aac ttc tca ctg ggt gac agt ggg cag Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln 485 490 495	1488
ccc gtg cag cgg gat gtc agt cgc ctt ggg gac cac cta ttc ttc gcc Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Phe Phe Ala 500 505 510	1536
tct ggg gac cag gtt ttc cag gta cct atc caa ggc cct ggc tgc cgc Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg 515 520 525	1584
cac ttc ctc acc tgt ggg cgt tgc cta agg gca cag cgt ttc atg ggc His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe Met Gly 530 535 540	1632
tgt ggc tgg tgt ggg aac atg tgt ggc cgg cag aag gag tgt cct ggc Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Arg Gln Lys Glu Cys Pro Gly 545 550 555 560	1680
tcc tgg caa cag gac cac tgt ccg cct aag ctt act gag ttc cac ccc Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro 565 570 575	1728
cac agt gga cct tta agg ggc agt aca agg ctg acc ctg tgt ggc tcc His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser 580 585 590	1776
aac ttc tac ctg cac cct tct ggt ctg gtg cct gag gga acc cat cag Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln 595 600 605	1824
atc acg gtg ggc caa agt ccc tgc cgg cca ctg ccc aag gac agc tca Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser 610 615 620	1872
aaa ctc aga cca gtg ccc cgg aaa gac ttt gta gag gag ttt gag tgt Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys 625 630 635 640	1920

ES 2 583 281 T3

gaa ctg gag ccc ttg ggc acc caa gca gtg ggg cct acc aac gtc agc Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser 645 650 655	1968
ctc acc gtg act aac atg cca ccg ggc aag cac ttc cgg gta gac ggc Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly 660 665 670	2016
acc tcc atg ctg aga ggc ttc ttt ttc atg gag cca gtg ctg ata gca Thr Ser Met Leu Arg Gly Phe Phe Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala 675 680 695	2064
gtg caa ccc ctc ttt ggc cca cgg gca gga ggc acc tgt ctc act ctt Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Thr Cys Leu Thr Leu 690 695 700	2112
gaa ggc cag agt ctg tct gta ggc acc agc cgg gct gtg ctg gtc aat Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn 705 710 715 720	2160
ggg act gag tgt ctg cta gca cgg gtc agt gag ggg cag ctt tta tgt Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys 725 730 735	2208
gcc aca ccc cct ggg gcc atg gtg gcc agt gtc ccc ctt agc ctg cag Ala Thr Pro Pro Gly Ala Met Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln 740 745 750	2256
gtg ggg ggt gcc cag gta cct ggt tcc tgg acc ttc cac tac aga gaa Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr Arg Glu 755 760 765	2304
gac cct gac gtg cta agc atc agc ccc aac tgt ggc tac agc aac tcc Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ser Asn Ser 770 775 780	2352
cac atc acc atc tgt ggc cag cat cta act tca gca tgg cac tta gtg His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val 785 790 795 800	2400
ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca gtg gag agc agg tgt gag agg Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg 805 810 815	2448
cag ctt cca gag cag cag ttg tgc cgc ctg cct gaa tat gtg gtc caa Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Gln 820 825 830	2496
gac ccc cag gga tgg gtg gca gga aat ctg agt gcc tgg ggg gat gga Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Trp Gly Asp Gly 835 840 845	2544
gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt cgc ttc cta acc cca ccc cat Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His 850 855 860	2592
cca ccc agt gcc aac cta att cca ctg aag cct gag gag cat gcc att Pro Pro Ser Ala Asn Leu Ile Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile 865 870 875 880	2640
aag ttt gag tat att ggg ctg ggt gct gtg act gac tgc gtg ggt gtc Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Thr Asp Cys Val Gly Val 885 890 895	2688
aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc cag cac gag ttc cgg ggg gac Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp 900 905 910	2736



ES 2 583 281 T3

atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc ctg cag ctt ggc aag gat ggt Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly 915 920 925	2784
gcc cca ctg cag gtc tgc gtg gat ggt gaa tgt cac atc ctg ggt aga Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg 930 935 940	2832
gtg gtg tgg cca ggg cca gat ggg gtc cca cag agc acg ctc ctt ggt Val Val Trp Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly 945 950 955 960	2880
atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg gcc gca ttg gcc act gca ctg Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu 965 970 975	2928
gtc ttc agc tac tgg tgg cag agg aag cag cta gtt ctt cct ccc aac Val Phe Ser Tyr Trp Trp Gln Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn 980 985 990	2976
ctg gat gac ctg gca tcc ctg gac cag act act gga gcc aca ccc ctg Leu Asp Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Thr Gly Ala Thr Pro Leu 995 1000 1005	3024
cct att ctc tac tgg ggc tct gac tac aga agt ggc ctt gca cgc Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Arg 1010 1015 1020	3069
cct gcc act gat ggt cta gat tcc act tgt gtc cat gga gca tcc Pro Ala Thr Asp Gly Leu Asp Ser Thr Cys Val His Gly Ala Ser 1025 1030 1035	3114
ttc tcc aat agt gaa gal gaa tcc tgt gtt cca ctg ctg cgg aaa Phe Ser Asn Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys 1040 1045 1050	3159
gag tcc atc cag cta agg gac ctg gac tct gcg ctg ttg gct gag Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu 1055 1060 1065	3204
gtc aag gat gtg ctg att ccc cat gag cgg gtg gtc gcc cac agt Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Ala His Ser 1070 1075 1080	3249
gac cga gtc att ggc aaa ggc cac ttt gga gtt gtc tac cat gga Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly 1085 1090 1095	3294
gaa tac ata gac cag gcc cag aat cga atc caa lgt gcc atc aag Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys 1100 1105 1110	3339
tca cta agt cgc atc aca gag atg cag cag gtg gag gcc ttc ctt Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu 1115 1120 1125	3384
cga gag ggg ctg ctc atg cgt ggc ctg aac cac ccg aat gtg ctg Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu 1130 1135 1140	3429
gct ctc att ggt atc atg ttg cca ccc gag ggc ctg ccc cat gtg Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His Val 1145 1150 1155	3474
ctg ctg ccc tat atg tgc cac ggt gac ctg ctc cag ttc atc cgc Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile Arg 1160 1165 1170	3519

ES 2 583 281 T3

tca cct cag cgg aac ccc acc	gtg aag gac ctc atc agc ttt ggc	3564
Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr	Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe Gly	
1175	1180 1185	
ctg cag gta gcc cat ggc atg	gag tac ctc gca gag cag aag ttt	3609
Leu Gln Val Ala His Gly Met	Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe	
1190	1195 1200	
gtg cac agg gac ctg gct gcg	cga aac tgc atg ctg gac gag tca	3654
Val His Arg Asp Leu Ala Ala	Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser	
1205	1210 1215	
ttc act gtc aaa gtg gct gac	ttt ggt ttg gcc cgt gac atc ctg	3699
Phe Thr Val Lys Val Ala Asp	Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu	
1220	1225 1230	
gac aag gaa tac tat agt gtt	caa cag cat cgc cac gct cgc cta	3744
Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val	Gln Gln His Arg His Ala Arg Leu	
1235	1240 1245	
cct glg aag tgg atg gcg ctg	gag agc ctg cag acc tat aga ttt	3789
Pro Val Lys Trp Met Ala Leu	Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe	
1250	1255 1260	
acc acc aag tct gat gtg tgg	tca ttt ggt gtg ctg ctg tgg gaa	3834
Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp	Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu	
1265	1270 1275	
ctg ttg aca cgg ggt gcc cca	cca tac ccc cac atc gac cct ttt	3879
Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro	Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe	
1280	1285 1290	
gac ctc acc cac ttc ctg gcc	cag ggt cgg cgc ctg ccc cag cct	3924
Asp Leu Thr His Phe Leu Ala	Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro	
1295	1300 1305	
gag tat tgc ccc aat tct ctg	tac caa gtg atg cag caa tgc tgg	3969
Glu Tyr Cys Pro Asn Ser Leu	Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp	
1310	1315 1320	
gag gcg gac cca gca gca cga	ccc acc ttc gga gta cta gtg ggg	4014
Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg	Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly	
1325	1330 1335	
gaa gtg gag cag ata gtg tct	gca ctg ctt ggg gac cat tat gtg	4059
Glu Val Glu Gln Ile Val Ser	Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val	
1340	1345 1350	
cag ctg cca gca acc tac atg	aac ctg ggc ccc agc acc tca cat	4104
Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met	Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His	
1355	1360 1365	
gag atg aat gtg cat cca gaa	cag cag cag tcc tca ccc atg cca	4149
Glu Met Asn Val His Pro Glu	Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro	
1370	1375 1380	
ggg agt gca cac cga ccc cgg	cca ctc tca gag cct cct cgg ccc	4194
Gly Ser Ala His Arg Pro Arg	Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro	
1385	1390 1395	
act tga		4200
Thr		

<210> 37

<211> 1399

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

5

<400> 37

ES 2 583 281 T3

Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Ala Lys Glu Trp Gln Cys Pro Arg Thr  
 20 25 30

Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asn Val Lys Tyr Met Val Pro Ser  
 35 40 45

Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Thr Met Val Thr Tyr Gln Gly Asp  
 50 55 60

Lys Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val  
 65 70 75 80

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

Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His  
 100 105 110

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

Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe  
 130 135 140

Leu His Asp Leu Asp Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro  
 145 150 155 160

Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp  
 165 170 175

Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly  
 180 185 190

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

Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp  
 210 215 220

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

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly  
 245 250 255

ES 2 583 281 T3

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Ala  
 260 265 270

Pro Gly Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro  
 275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro  
 290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val  
 305 310 315 320

Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu  
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Ala  
 340 345 350

Gly Lys Asp Ser Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala  
 355 360 365

Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg  
 370 375 380

Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe  
 385 390 395 400

Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Pro  
 405 410 415

Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser  
 420 425 430

Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Thr Val Glu Val  
 435 440 445

Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met  
 450 455 460

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

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln  
 485 490 495

Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Phe Phe Ala  
 500 505 510

Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg  
 515 520 525

ES 2 583 281 T3

His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe Met Gly  
 530 535 540

Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Arg Gln Lys Glu Cys Pro Gly  
 545 550 555 560

Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro  
 565 570 575

His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser  
 580 585 590

Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln  
 595 600 605

Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser  
 610 615 620

Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys  
 625 630 635 640

Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser  
 645 650 655

Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly  
 660 665 670

Thr Ser Met Leu Arg Gly Phe Phe Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala  
 675 680 685

Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu  
 690 695 700

Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn  
 705 710 715 720

Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys  
 725 730 735

Ala Thr Pro Pro Gly Ala Met Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln  
 740 745 750

Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr Arg Glu  
 755 760 765

Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ser Asn Ser  
 770 775 780

His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val  
 785 790 795 800

ES 2 583 281 T3

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg  
 805 810 815  
 Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Gln  
 820 825 830  
 Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Trp Gly Asp Gly  
 835 840 845  
 Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Thr Pro Pro His  
 850 855 860  
 Pro Pro Ser Ala Asn Leu Ile Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile  
 865 870 875 880  
 Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Thr Asp Cys Val Gly Val  
 885 890 895  
 Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp  
 900 905 910  
 Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly  
 915 920 925  
 Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg  
 930 935 940  
 Val Val Trp Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly  
 945 950 955 960  
 Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu  
 965 970 975  
 Val Phe Ser Tyr Trp Trp Gln Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn  
 980 985 990  
 Leu Asp Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Thr Gly Ala Thr Pro Leu  
 995 1000 1005  
 Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Arg  
 1010 1015 1020  
 Pro Ala Thr Asp Gly Leu Asp Ser Thr Cys Val His Gly Ala Ser  
 1025 1030 1035  
 Phe Ser Asn Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys  
 1040 1045 1050  
 Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu  
 1055 1060 1065

ES 2 583 281 T3

Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Ala His Ser  
1070 1075 1080

Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly  
1085 1090 1095

Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys  
1100 1105 1110

Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu  
1115 1120 1125

Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu  
1130 1135 1140

Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His Val  
1145 1150 1155

Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile Arg  
1160 1165 1170

Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe Gly  
1175 1180 1185

Leu Gln Val Ala His Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe  
1190 1195 1200

Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser  
1205 1210 1215

Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Leu  
1220 1225 1230

Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg Leu  
1235 1240 1245

Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe  
1250 1255 1260

Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu  
1265 1270 1275

Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe  
1280 1285 1290

Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro  
1295 1300 1305

Glu Tyr Cys Pro Asn Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys Trp  
1310 1315 1320

ES 2 583 281 T3

Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Gly Val Leu Val Gly  
 1325 1330 1335

Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr Val  
 1340 1345 1350

Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser His  
 1355 1360 1365

Glu Met Asn Val His Pro Glu Gln Gln Gln Ser Ser Pro Met Pro  
 1370 1375 1380

Gly Ser Ala His Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg Pro  
 1385 1390 1395

Thr

5 <210> 38  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Cebador directo de PCR para MST1R de ser humano

<400> 38  
 gaggactggc agtgcccgcg cac 23

15 <210> 39  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador inverso de PCR para MST1R de ser humano

<400> 39  
 tcaagtggc cgaggaggct ctg 23

25 <210> 40  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>  
 <223> Cebador directo de PCR para MST1R de mono cinomolgo

<400> 40  
 aaggaatggc agtgcccgcg cacc 24

35 <210> 41  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>  
 <223> Cebador directo de PCR para MST1R de ratón

45 <400> 41  
 tcaagtggc cgaggaggct ctgag 25



ES 2 583 281 T3

<210> 42  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador directo de PCR para MST1R de ratón  
  
 10 <400> 42  
 tccaccaacc tgaactggca gtg 23  
  
 <210> 43  
 <211> 23  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador inverso de PCR para MST1R de ratón  
  
 20 <400> 43  
 tcaagtgggc aggggtggct ctg 23  
  
 <210> 44  
 <211> 4785  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (265)..(4467)  
  
 30 <400> 44  
  
 agtgtacagc ggcggctggg gcggcagggtg aggcggctgg ggcggtgctg tcgtgcgtcc 60  
 gcaggcgtca ggtgctcaga cccgagggcc gggaagggat ttgggtttca caggaacctg 120  
 ggcggggggt ccgctatctt ggggctgtcg ggaccgctgc ttaaatttg cccagtcag 180  
 acctcgagtc gggccccag ccaggccac gcccaggctc aggccccaggc cggtagggat 240  
 cctctagggt ccagctcgc ctcg atg gag ctg ctg ccg ccg ctg oct cag 291  
 Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln  
 1 5  
  
 tcc ttc ctg ttg ctg ctg ctg ttg oct gcc aag ccc gcg gcg ggc gag 339  
 Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu  
 10 15 20 25  
  
 gac tgg cag tgc ccg cgc acc ccc tac gcg gcc tet cgc gac ttt gac 387  
 Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp  
 30 35 40  
  
 gtg aag tac gtg gtg ccc agc ttc tcc gcc gga ggc ctg gta cag gcc 435  
 Val Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala  
 45 50 55  
  
 atg gtg acc tac gag ggc gac aga aat gag agt gct gtg ttt gta gcc 483  
 Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala  
 60 65 70

35

ES 2 583 281 T3

ata cgc aat cgc ctg cat gtg ctt ggg cct gac ctg aag tct gtc cag	531
Ile Arg Asn Arg Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln	
75 80 85	
agc ctg gcc acg ggc cct gct gga gac cct ggc tgc cag acg tgt gca	579
Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala	
90 95 100 105	
gcc tgt ggc cca gga ccc cac ggc cct ccc ggt gac aca gac aca aag	627
Ala Cys Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr Lys	
110 115 120	
gtg ctg gtg ctg gat ccc gcg ctg cct gcg ctg gtc agt tgt ggc tcc	675
Val Leu Val Leu Asp Pro Ala Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser	
125 130 135	
agc ctg cag ggc cgc tgc ttc ctg cat gac cta gag ccc caa ggg aca	723
Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly Thr	
140 145 150	
gcc gtg cat ctg gca gcg cca gcc tgc ctc ttc tca gcc cac cat aac	771
Ala Val His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn	
155 160 165	
cgg ccc gat gac tgc ccc gac tgt gtg gcc agc cca ttg ggc acc cgt	819
Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg	
170 175 180 185	
gta act gtg gtt gag caa ggc cag gcc tcc tat ttc tac gtg gca tcc	867
Val Thr Val Val Glu Gln Gly Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser	
190 195 200	
tca ctg gac gca gcc gtg gct gcc agc ttc agc cca cgc tca gtg tct	915
Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser	
205 210 215	
atc agg cgt ctc aag gct gac gcc tcg gga ttc gca ccg ggc ttt gtg	963
Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val	
220 225 230	
gcg ttg tca gtg ctg ccc aag cat ctt gtc tcc tac agt att gaa tac	1011
Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr	
235 240 245	
gtg cac agc ttc cac acg gga gcc ttc gta tac ttc ctg act gta cag	1059
Val His Ser Phe His Thr Gly Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln	
250 255 260 265	
ccg gcc agc gtg aca gat gat cct agt gcc ctg cac aca cgc ctg gca	1107
Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala	
270 275 280	
cgg ctt agc gcc act gag cca gag ttg ggt gac tat cgg gag ctg gtc	1155
Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val	
285 290 295	
ctc gac tgc aga ttt gct cca aaa cgc agg cgc cgg ggg gcc cca gaa	1203
Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu	
300 305 310	
ggc gga cag ccc tac cct gtg ctg cgg gtg gcc cac tcc gct cca gtg	1251
Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val	
315 320 325	
ggt gcc caa ctt gcc act gag ctg agc atc gcc gag ggc cag gaa gta	1299
Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val	
330 335 340 345	

ES 2 583 281 T3

cta ttt ggg gtc ttt gtg act ggc aag gat ggt ggt cct ggc gtg ggc Leu Phe Gly Val Phe Val Thr Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly 350 355 360	1347
ccc aac tct gtc gtc tgt gcc ttc ccc att gac ctg ctg gac aca cta Pro Asn Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu 365 370 375	1395
att gat gag ggt gtg gag cgc tgt tgt gaa tcc cca gtc cat cca ggc Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly 380 385 390	1443
ctc cgg cga ggc ctc gac ttc ttc cag tcc ccc agt ttt tgc ccc aac Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn 395 400 405	1491
ccg cct ggc ctg gaa gcc ctc agc ccc aac acc agc tgc cgc cac ttc Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe 410 415 420 425	1539
cct ctg ctg gtc agt agc agc ttc tca cgt gtg gac cta ttc aat ggg Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly 430 435 440	1587
ctg ttg gga cca gta cag gtc act gca ttg tat gtg aca cgc ctt gac Leu Leu Gly Pro Val Gln Val Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp 445 450 455	1635
aac gtc aca gtg gca cac atg ggc aca atg gat ggg cgt atc ctg cag Asn Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln 460 465 470	1683
gtg gag ctg gtc agg tca cta aac tac ttg ctg tat gtg tcc aac ttc Val Glu Leu Val Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe 475 480 485	1731
tca ctg ggt gac agt ggg cag ccc gtg cag cgg gat gtc agt cgt ctt Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu 490 495 500 505	1779
ggg gac cac cta ctc ttt gcc tct ggg gac cag gtt ttc cag gta cct Gly Asp His Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro 510 515 520	1827
atc caa ggc cct ggc tgc cgc cac ttc ctg acc tgt ggg cgt tgc cta Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu 525 530 535	1875
agg gca tgg cat ttc atg ggc tgt ggc tgg lgt ggg aac atg tgc ggc Arg Ala Trp His Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly 540 545 550	1923
cag cag aag gag tgt cct ggc tcc tgg caa cag gac cac tgc cca cct Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro 555 560 565	1971
aag ctt act gag ttc cac ccc cac agt gga cct cta agg ggc agt aca Lys Leu Thr Glu Phe His Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr 570 575 580 585	2019
agg ctg acc ctg tgt ggc tcc aac ttc tac ctt cac cct tct ggt ctg Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu 590 595 600	2067
gtg cct gag gga acc cat cag gtc act gtg ggc caa agt ccc tgc cgg Val Pro Glu Gly Thr His Gln Val Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg 605 610 615	2115

ES 2 583 281 T3

cca ctg ccc aag gac agc tca aaa ctc aga cca gtg ccc cgg aaa gac	2163
Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp	
620 625 630	
ttt gta gag gag ttt gag tgt gaa ctg gag ccc ttg ggc acc cag gca	2211
Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala	
635 640 645	
gtg ggg cct acc aac gtc agc ctc acc gtg act aac atg cca ccg ggc	2259
Val Gly Pro Thr Asn Val Ser Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly	
650 655 660 665	
aag cac ttc cgg gta gac ggc acc tcc gtg ctg aga ggc ttc tct ttc	2307
Lys His Phe Arg Val Asp Gly Thr Ser Val Leu Arg Gly Phe Ser Phe	
670 675 680	
atg gag cca gtg ctg ata gca gtg caa ccc ctc ttt ggc cca cgg gca	2355
Met Glu Pro Val Leu Ile Ala Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala	
685 690 695	
gga ggc acc tgt ctc act ctt gaa ggc cag agt ctg tct gta ggc acc	2403
Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr	
700 705 710	
agc cgg gct gtg ctg gtc aat ggg act gag tgt ctg cta gca cgg gtc	2451
Ser Arg Ala Val Leu Val Asn Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val	
715 720 725	
agt gag ggg cag ctt tta tgt gcc aca ccc cct ggg gcc acg gtg gcc	2499
Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys Ala Thr Pro Pro Gly Ala Thr Val Ala	
730 735 740 745	
agt gtc ccc ctt agc ctg cag gtg ggg ggt gcc cag gta cct ggt tcc	2547
Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser	
750 755 760	
tgg acc ttc cag tac aga gaa gac cct gtc gtg cta agc atc agc ccc	2595
Trp Thr Phe Gln Tyr Arg Glu Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro	
765 770 775	
aac tgt ggc tac atc aac tcc cac atc acc atc tgt ggc cag cat cta	2643
Asn Cys Gly Tyr Ile Asn Ser His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu	
780 785 790	
act tca gca tgg cac tta gtg ctg tca ttc cat gac ggg ctt agg gca	2691
Thr Ser Ala Trp His Leu Val Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala	
795 800 805	
gtg gaa agc agg tgt gag agg cag ctt cca gag cag cag ctg tgc cgc	2739
Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg	
810 815 820 825	
ctt cct gaa tat gtg gtc cga gac ccc cag gga tgg gtg gca ggg aat	2787
Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn	
830 835 840	
ctg agt gcc cga ggg gat gga gct gct ggc ttt aca ctg cct ggc ttt	2835
Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe	
845 850 855	
cgc ttc cta ccc cca ccc cat cca ccc agt gcc aac cta gtt cca ctg	2883
Arg Phe Leu Pro Pro Pro His Pro Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Len	
860 865 870	
aag cct gag gag cat gcc att aag ttt gag tat att ggg ctg ggc gct	2931
Lys Pro Glu Glu His Ala Ile Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala	
875 880 885	

ES 2 583 281 T3

gtg gct gac tgt gtg ggt atc aac gtg acc gtg ggt ggt gag agc tgc Val Ala Asp Cys Val Gly Ile Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys 890 895 900 905	2979
cag cac gag ttc cgg ggg gac atg gtt gtc tgc ccc ctg ccc cca tcc Gln His Glu Phe Arg Gly Asp Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser 910 915 920	3027
ctg cag ctt ggc cag gat ggt gcc cca ttg cag gtc tgc gta gat ggt Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly 925 930 935	3075
gaa tgt cat atc ctg ggt aga gtg gtg cgg cca ggg cca gat ggg gtc Glu Cys His Ile Leu Gly Arg Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val 940 945 950	3123
cca caq agc acg ctc ctt ggt atc ctg ctg cct ttg ctg ctg ctt gtg Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val 955 960 965	3171
gct gca ctg gcg act gca ctg gtc ttc agc tac tgg tgg cgg agg aag Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys 970 975 980 985	3219
cag cta gtt ctt cct ccc aac ctg aat gac ctg gca tcc ctg gac cag Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln 990 995 1000	3267
act gct gga gcc aca ccc ctg cct att ctg tac tcg gcc tct gac Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp 1005 1010 1015	3312
tac aga agt ggc ctt gca ctc cct gcc att gat ggt ctg gat tcc Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser 1020 1025 1030	3357
acc act tgt gtc cat gga gca tcc ttc tcc gat agt gaa gat gaa Thr Thr Cys Val His Gly Ala Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu 1035 1040 1045	3402
tcc tgt gtg cca ctg ctg cgg aaa gag tcc atc cag cta agg gac Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg Lys Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp 1050 1055 1060	3447
ctg gac tct gcg ctc ttg gct gag gtc aag gat gtg ctg att ccc Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro 1065 1070 1075	3492
cat gag cgg gtg gtc acc cac agt gac cga gtc att gcc aaa ggc His Glu Arg Val Val Thr His Ser Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly 1080 1085 1090	3537
cac ttt gga gtt gtc tac cac gga gaa tac ata gac cag gcc cag His Phe Gly Val Val Tyr His Gly Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln 1095 1100 1105	3582
aat cga atc caa tgt gcc atc aag tca cta agt cgc atc aca gag Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu 1110 1115 1120	3627
atg cag cag gtg gag gcc ttc ctg cga gag ggg ctg ctc atg cgt Met Gln Gln Val Glu Ala Phe Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg 1125 1130 1135	3672
ggc ctg aac cac ccg aat gtg ctg gct ctc att ggt atc atg ttg Gly Leu Asn His Pro Asn Val Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu 1140 1145 1150	3717

ES 2 583 281 T3

cca cct gag ggc	ctg ccc cat gtg ctg	ctg ccc tat atg tgc cac	3762
Pro Pro Glu Gly	Leu Pro His Val Leu	Leu Pro Tyr Met Cys His	
1155	1160	1165	
ggt gac ctg ctc	cag ttc atc cgc tca	cct cag cgg aac ccc acc	3807
Gly Asp Leu Leu	Gln Phe Ile Arg Ser	Pro Gln Arg Asn Pro Thr	
1170	1175	1180	
gtg aag gac ctc	atc agc ttt ggc ctg	cag gta gcc cgc ggc atg	3852
Val Lys Asp Leu	Ile Ser Phe Gly Leu	Gln Val Ala Arg Gly Met	
1185	1190	1195	
gag tac ctg gca	gag cag aag ttt gtg	cac agg gac ctg gct gcg	3897
Glu Tyr Leu Ala	Glu Gln Lys Phe Val	His Arg Asp Leu Ala Ala	
1200	1205	1210	
cgg aac tgc atg	ctg gac gag tca ttc	aca gtc aag gtg gct gac	3942
Arg Asn Cys Met	Leu Asp Glu Ser Phe	Thr Val Lys Val Ala Asp	
1215	1220	1225	
ttt ggt ttg gcc	cgc gac atc ctg gac	agg gag tac tat agt gtl	3987
Phe Gly Leu Ala	Arg Asp Ile Leu Asp	Arg Glu Tyr Tyr Ser Val	
1230	1235	1240	
caa cag cat cgc	cac gct cgc cta cct	gtg aag tgg atg gcg ctg	4032
Gln Gln His Arg	His Ala Arg Leu Pro	Val Lys Trp Met Ala Leu	
1245	1250	1255	
gag agc ctg cag	acc tat aga ttt acc	acc aag tct gat gtg tgg	4077
Glu Ser Leu Gln	Thr Tyr Arg Phe Thr	Thr Lys Ser Asp Val Trp	
1260	1265	1270	
tca ttt ggt gtg	ctg ctg tgg gaa ctg	ctg aca cgg ggt gcc cca	4122
Ser Phe Gly Val	Leu Leu Trp Glu Leu	Leu Thr Arg Gly Ala Pro	
1275	1280	1285	
cca tac cgc cac	att gac cct ttt gac	ctt acc cac ttc ctg gcc	4167
Pro Tyr Arg His	Ile Asp Pro Phe Asp	Leu Thr His Phe Leu Ala	
1290	1295	1300	
cag ggt cgg cgc	ctg ccc cag cct gag	tat tgc cct gat tct ctg	4212
Gln Gly Arg Arg	Leu Pro Gln Pro Glu	Tyr Cys Pro Asp Ser Leu	
1305	1310	1315	
tac caa gtg atg	cag caa tgc tgg gag	gca gac cca gca gtg cga	4257
Tyr Gln Val Met	Gln Gln Cys Trp Glu	Ala Asp Pro Ala Val Arg	
1320	1325	1330	
ccc acc ttc aga	gta cta gtg ggg gag	gtg gag cag ata gtg tct	4302
Pro Thr Phe Arg	Val Leu Val Gly Glu	Val Glu Gln Ile Val Ser	
1335	1340	1345	
gca ctg ctt ggg	gac cat tat gtg cag	ctg cca gca acc tac atg	4347
Ala Leu Leu Gly	Asp His Tyr Val Gln	Leu Pro Ala Thr Tyr Met	
1350	1355	1360	
aac ttg ggc ccc	agc acc tcg cat gag	atg aat gtg cgt cca gaa	4392
Asn Leu Gly Pro	Ser Thr Ser His Glu	Met Asn Val Arg Pro Glu	
1365	1370	1375	
cag cgg cag ttc	tca ccc atg cca ggg	aat gta cgc cgg ccc cgg	4437
Gln Pro Gln Phe	Ser Pro Met Pro Gly	Asn Val Arg Arg Pro Arg	
1380	1385	1390	
cca ctc tca gag	cct cct cgg ccc act	tga cttagttctt gggetggacc	4487
Pro Leu Ser Glu	Pro Pro Arg Pro Thr		
1395	1400		

ES 2 583 281 T3

tgcttagctg ccttgagcta accccaagct gcctctgggc catgccaggc cagagggcag 4547  
 tggccctcca ccttgttcct gccctttaac ttccagaggc aataggtaaa tggggcccat 4607  
 taggtccctc actccacaga gtgagccagt gagggcagtc ctgcaacatg tatttatgga 4667  
 gtgocctgctg tggaccctgt cttctgggca cagtggactc agcagtgacc acaccaacac 4727  
 tgacccttga accaataaag gaacaaatga ctattaaagc acaaaaaaaaa aaaaaaaaa 4785

5

<210> 45  
 <211> 1400  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 45

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

ES 2 583 281 T3

Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp  
 210 215 220

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

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly  
 245 250 255

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp  
 260 265 270

Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro  
 275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro  
 290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val  
 305 310 315 320

Leu Arg Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu  
 325 330 335

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr  
 340 345 350

Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala  
 355 360 365

Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg  
 370 375 380

Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe  
 385 390 395 400

Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu  
 405 410 415

Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser  
 420 425 430

Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val  
 435 440 445

Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met  
 450 455 460

Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu  
 465 470 475 480



ES 2 583 281 T3

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln  
 485 490 495  
 Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala  
 500 505 510  
 Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly Cys Arg  
 515 520 525  
 His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly  
 530 535 540  
 Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly  
 545 550 555 560  
 Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro  
 565 570 575  
 His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser  
 580 585 590  
 Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln  
 595 600 605  
 Val Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser  
 610 615 620  
 Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys  
 625 630 635 640  
 Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser  
 645 650 655  
 Leu Thr Val Thr Asn Met Pro Pro Gly Lys His Phe Arg Val Asp Gly  
 660 665 670  
 Thr Ser Val Leu Arg Gly Phe Ser Phe Met Glu Pro Val Leu Ile Ala  
 675 680 685  
 Val Gln Pro Leu Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Cys Leu Thr Leu  
 690 695 700  
 Glu Gly Gln Ser Leu Ser Val Gly Thr Ser Arg Ala Val Leu Val Asn  
 705 710 715 720  
 Gly Thr Glu Cys Leu Leu Ala Arg Val Ser Glu Gly Gln Leu Leu Cys  
 725 730 735  
 Ala Thr Pro Pro Gly Ala Thr Val Ala Ser Val Pro Leu Ser Leu Gln  
 740 745 750

ES 2 583 281 T3

Val Gly Gly Ala Gln Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe Gln Tyr Arg Glu  
755 760 765

Asp Pro Val Val Leu Ser Ile Ser Pro Asn Cys Gly Tyr Ile Asn Ser  
770 775 780

His Ile Thr Ile Cys Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His Leu Val  
785 790 795 800

Leu Ser Phe His Asp Gly Leu Arg Ala Val Glu Ser Arg Cys Glu Arg  
805 810 815

Gln Leu Pro Glu Gln Gln Leu Cys Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg  
820 825 830

Asp Pro Gln Gly Trp Val Ala Gly Asn Leu Ser Ala Arg Gly Asp Gly  
835 840 845

Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro His  
850 855 860

Pro Pro Ser Ala Asn Leu Val Pro Leu Lys Pro Glu Glu His Ala Ile  
865 870 875 880

Lys Phe Glu Tyr Ile Gly Leu Gly Ala Val Ala Asp Cys Val Gly Ile  
885 890 895

Asn Val Thr Val Gly Gly Glu Ser Cys Gln His Glu Phe Arg Gly Asp  
900 905 910

Met Val Val Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Gly Gln Asp Gly  
915 920 925

Ala Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Glu Cys His Ile Leu Gly Arg  
930 935 940

Val Val Arg Pro Gly Pro Asp Gly Val Pro Gln Ser Thr Leu Leu Gly  
945 950 955 960

Ile Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Leu Ala Thr Ala Leu  
965 970 975

Val Phe Ser Tyr Trp Trp Arg Arg Lys Gln Leu Val Leu Pro Pro Asn  
980 985 990

Leu Asn Asp Leu Ala Ser Leu Asp Gln Thr Ala Gly Ala Thr Pro Leu  
995 1000 1005

Pro Ile Leu Tyr Ser Gly Ser Asp Tyr Arg Ser Gly Leu Ala Leu  
1010 1015 1020

ES 2 583 281 T3

Pro Ala Ile Asp Gly Leu Asp Ser Thr Thr Cys Val His Gly Ala  
1025 1030 1035

Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asp Glu Ser Cys Val Pro Leu Leu Arg  
1040 1045 1050

Lys Glu Ser Ile Gln Leu Arg Asp Leu Asp Ser Ala Leu Leu Ala  
1055 1060 1065

Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro His Glu Arg Val Val Thr His  
1070 1075 1080

Ser Asp Arg Val Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His  
1085 1090 1095

Gly Glu Tyr Ile Asp Gln Ala Gln Asn Arg Ile Gln Cys Ala Ile  
1100 1105 1110

Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu Met Gln Gln Val Glu Ala Phe  
1115 1120 1125

Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg Gly Leu Asn His Pro Asn Val  
1130 1135 1140

Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro His  
1145 1150 1155

Val Leu Leu Pro Tyr Met Cys His Gly Asp Leu Leu Gln Phe Ile  
1160 1165 1170

Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Phe  
1175 1180 1185

Gly Leu Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys  
1190 1195 1200

Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu  
1205 1210 1215

Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile  
1220 1225 1230

Leu Asp Arg Glu Tyr Tyr Ser Val Gln Gln His Arg His Ala Arg  
1235 1240 1245

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg  
1250 1255 1260

Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp  
1265 1270 1275

ES 2 583 281 T3

Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Arg His Ile Asp Pro  
 1280 1285 1290

Phe Asp Leu Thr His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln  
 1295 1300 1305

Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu Tyr Gln Val Met Gln Gln Cys  
 1310 1315 1320

Trp Glu Ala Asp Pro Ala Val Arg Pro Thr Phe Arg Val Leu Val  
 1325 1330 1335

Gly Glu Val Glu Gln Ile Val Ser Ala Leu Leu Gly Asp His Tyr  
 1340 1345 1350

Val Gln Leu Pro Ala Thr Tyr Met Asn Leu Gly Pro Ser Thr Ser  
 1355 1360 1365

His Glu Met Asn Val Arg Pro Glu Gln Pro Gln Phe Ser Pro Met  
 1370 1375 1380

Pro Gly Asn Val Arg Arg Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Arg  
 1385 1390 1395

Pro Thr  
 1400

- <210> 46
- <211> 4720
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (257)..(4393)
- <400> 46

gctgtagcag cggcagctag aagcagcagc tggggcccct ggtgaggatga tcgtgccatt 60

gccgtgtccg tgggtccaca gccaggtgct cagaccacaa gccagagaga aaggttgggt 120

ttgccagga ccagggcagg ggggcagctg cccaggagct ttcagtaccg ctgcgtaaag 180

ctggtctcag ctggaccct gagtctggtt cgatcaagtc ctggaccctc tgggattccc 240

aaggggcccc agctca atg ggg ctg cct ctg ccg ctg ctt caa tcc tct ctt 292

Met Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ser Ser Leu

1 5 10

ctg cta atg ctt ctt ttg cgg ctg tcg gcg gcg tcc acc aac ctg aac 340

Leu Leu Met Leu Leu Leu Arg Leu Ser Ala Ala Ser Thr Asn Leu Asn

15 20 25

tgg cag tgc cca cga ata ccc tac gca gcc tcc cga gac ttc agt gtc 388

Trp Gln Cys Pro Arg Ile Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Val

30 35 40

ES 2 583 281 T3

aag tac gtg gtc ccc agc ttc tcc gcg ggg ggc cgg gta cag gcc acc	436
Lys Tyr Val Val Pro Ser Phe Ser Ala Gly Gly Arg Val Gln Ala Thr	
45 50 55 60	
gca gcc tac gag gac agt aca aat agt gcg gtg ttt gtg gcc aca cgc	484
Ala Ala Tyr Glu Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg	
65 70 75	
aat cac ctg cac gtg ctt ggg cct gac ctg cag ttc ata gag aac ctg	532
Asn His Leu His Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu	
80 85 90	
acc act ggc cct atc ggg aac cct ggc tgc cag act tgt gcg agc tgt	580
Thr Thr Gly Pro Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys	
95 100 105	
ggt cca ggc cct cat gga cca cca aag gac aca gac aca ctg gtg cta	628
Gly Pro Gly Pro His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu	
110 115 120	
gtg atg gag cca ggt ttg cca gcc ctg gtc agc tgt ggc tca acc cta	676
Val Met Glu Pro Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu	
125 130 135 140	
cag ggc cgc tgc ttc ctg cat gag ctg gag cct cgg ggg aaa gcc ctg	724
Gln Gly Arg Cys Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu	
145 150 155	
cac tta gca gct cca gcc tgc cta ttc tca gca aac aat aac aag cct	772
His Leu Ala Ala Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro	
160 165 170	
gag gcc tgc acg gac tgt gtg gct agc ccc ctg ggc act cgt gtg act	820
Glu Ala Cys Thr Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr	
175 180 185	
gtg gtg gag cag ggg cat gct tcc tac ttc tat gtg gca tot tcg cta	868
Val Val Glu Gln Gly His Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu	
190 195 200	
gac cca gag ttg gcc gct agc ttt agc ccc cgc tcg gtg tcc atc cgt	916
Asp Pro Glu Leu Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg	
205 210 215 220	
cgt cta aag tct gat act tct gga ttc caa cca ggt ttt cgg tcg ctg	964
Arg Leu Lys Ser Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu	
225 230 235	
tcg gtg ctg ccc aaa tat ttg gcc tcc tac ctc atc aaa tat gtg tac	1012
Ser Val Leu Pro Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr	
240 245 250	
agc ttc cac tcg ggg gat ttt gtc tac ttt ctg act gtc cag ccc atc	1060
Ser Phe His Ser Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile	
255 260 265	
agt gtc aca agc cct ccc agt gcc ttg cat aca cgt ctg gtc cgg ctc	1108
Ser Val Thr Ser Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu	
270 275 280	
aat gct gta gag cca gag att ggt gac tac cgg gag ctg gtc ttg gac	1156
Asn Ala Val Glu Pro Glu ile Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp	
285 290 295 300	
tgt cat ttt gca cct aaa cgc cgg cgc cgt gga gcc cgg gag ggc aca	1204
Cys His Phe Ala Pro Lys Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Thr	
305 310 315	

ES 2 583 281 T3

cag ccc tac cca gtg ctt cag gca gcc cac tct gct cca gtg gat gcc Gln Pro Tyr Pro Val Leu Gln Ala Ala His Ser Ala Pro Val Asp Ala 320 325 330	1252
aaa ctg gct gtg gaa ctg agc att tca gag ggc cag gaa gtg ctt ttt Lys Leu Ala Val Glu Leu Ser Ile Ser Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe 335 340 345	1300
ggg gtc ttt gtg acc gtc aag gat ggt ggc tct ggc atg ggt ccc aac Gly Val Phe Val Thr Val Lys Asp Gly Gly Ser Gly Met Gly Pro Asn 350 355 360	1348
tct gtt gta tgt gcc ttc ccc att tac cac ctg aac atc ctg att gaa Ser Val Val Cys Ala Phe Pro Ile Tyr His Leu Asn Ile Leu Ile Glu 365 370 375 380	1396
gag ggt gtc gaa tat tgc tgt cac tct tca aat tct tct tcc ctg ttg Glu Gly Val Glu Tyr Cys Cys His Ser Ser Asn Ser Ser Ser Leu Leu 385 390 395	1444
tcg aga ggc ctt gac ttc ttc cag acg ccc agt ttt tgt cct aat ccg Ser Arg Gly Leu Asp Phe Phe Gln Thr Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro 400 405 410	1492
cct ggt gga gag gcc tcc ggc ccc agc tcc cgt tgc cac tac ttc cct Pro Gly Gly Glu Ala Ser Gly Pro Ser Ser Arg Cys His Tyr Phe Pro 415 420 425	1540
ttg atg gtc cac get agc ttc acc cgt gtg gac ctc ttc aat gga ctg Leu Met Val His Ala Ser Phe Thr Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu 430 435 440	1588
tta gga tca gtg aag gtc acc gca ctg cat gtg aca cgt ctt ggc aat Leu Gly Ser Val Lys Val Thr Ala Leu His Val Thr Arg Leu Gly Asn 445 450 455 460	1636
gtt aca gtg gcc cac atg ggc act gtg gat ggg cgt gtc cta cag gtg Val Thr Val Ala His Met Gly Thr Val Asp Gly Arg Val Leu Gln Val 465 470 475	1684
gag ata gcc agg tca ctc aac tac ctg ctg tat gtg tcc aac ttc tcc Glu Ile Ala Arg Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser 480 485 490	1732
ctg ggc agc agt gga cag cct gtt cat cgg gat gtc agc cgc ctc ggg Leu Gly Ser Ser Gly Gln Pro Val His Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly 495 500 505	1780
aat gac cta ctc ttt gcc tct ggg gac cag gtc ttc aag gtg ccc atc Asn Asp Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Lys Val Pro Ile 510 515 520	1828
cag ggc cct ggc tgt cgt cat ttt ctc acc tgt tgg cgt tgc ctg aga Gln Gly Pro Gly Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Trp Arg Cys Leu Arg 525 530 535 540	1876
gca cag cgc ttc atg gga tgt ggc tgg tgt ggg gac cgg tgt gac cgg Ala Gln Arg Phe Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg 545 550 555	1924
cag aag gag tgt cct ggc tcc tgg caa cag gac cac tgt ccg cct gag Gln Lys Glu Cys Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Glu 560 565 570	1972
atc agt gag ttc tat cct cac agc ggg cct cta agg ggc act acg agg Ile Ser Glu Phe Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg 575 580 585	2020

ES 2 583 281 T3

ctc acc ctt tgt ggc tcc aac ttc tac ctg cga cct gat gat gtc gta Leu Thr Leu Cys Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val 590 595 600	2068
cct gag gga aca cac cag atc acc gtg ggc caa agt ccc tgc cga ctg Pro Glu Gly Thr His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu 605 610 615 620	2116
ctg cct aag gac tct tca agc cct agg cca ggg tcc ctc aag gaa ttc Leu Pro Lys Asp Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe 625 630 635	2164
ata cag gaa ctt gaa tgt gag ctg gag ccc ctg gtc acc cag gca gtg Ile Gln Glu Leu Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val 640 645 650	2212
ggg act aca aac atc agc ctt gtc atc acc aac atg cca gca ggc aag Gly Thr Thr Asn Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys 655 660 665	2260
cac ttc cga gtg gaa ggc atc tct gta cag gaa ggc ttc tct ttc gtg His Phe Arg Val Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val 670 675 680	2308
gag cca gtg ctg aca tca ata aaa cct gac ttt ggc ccg cgg gct ggg Glu Pro Val Leu Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly 685 690 695 700	2356
ggc act tat ctc acc ctc gaa ggc cag agc ctg tct att gcc acc agc Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser 705 710 715	2404
cga gct gcg ctg gtc aat gga acc cag tgc cgg ctg gaa cag gtc aat Arg Ala Ala Leu Val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln Val Asn 720 725 730	2452
gag gag cag atc tta tgt gtc acg cct cct gga gct ggc acg gcc agg Glu Glu Gln Ile Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg 735 740 745	2500
gtc ccc ctt cat ctg cag ata ggg ggt gct gag gtg cct ggc tcc tgg Val Pro Leu His Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu Val Pro Gly Ser Trp 750 755 760	2548
acc ttt cac tac aag gaa gac cct att gtg ttg gac atc agt ccc aag Thr Phe His Tyr Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys 765 770 775 780	2596
tgt ggc tac agt ggc tcc cac atc atg atc cat ggc cag cat ctg act Cys Gly Tyr Ser Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr 785 790 795	2644
tca gca tgg cac ttc acg cta tca ttc cat gat gga caa agt aca gtg Ser Ala Trp His Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr Val 800 805 810	2692
gag agc agg tgt gcg ggg cag ttt gtg gaa caa cag cag cgt cga tgt Glu Ser Arg Cys Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys 815 820 825	2740
gcg ctg cct gaa tat gtg gtc cga aac cct cag ggg tgg gca aca ggg Arg Leu Pro Glu Tyr Val Val Arg Asn Pro Gln Gly Trp Ala Thr Gly 830 835 840	2788
aat ctg agc gtc tgg ggt gat gga gca gct ggc ttc aca ctg cct ggt Asn Leu Ser Val Trp Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly 845 850 855 860	2836

ES 2 583 281 T3

ttt cgc ttc ctg ccc cca ccc agt cca ctc aga gct ggc ctg gtt gag Phe Arg Phe Leu Pro Pro Pro Ser Pro Leu Arg Ala Gly Leu Val Glu 865 870 875	2884
ttg aaa cct gaa gaa cat tca gtt aaa gtt gag tat gtc ggg ctg ggc Leu Lys Pro Glu Glu His Ser Val Lys Val Glu Tyr Val Gly Leu Gly 880 885 890	2932
gct gtg gca gac tgt gtg act gtg aac atg acc gtg ggt ggt gag gtc Ala Val Ala Asp Cys Val Thr Val Asn Met Thr Val Gly Gly Glu Val 895 900 905	2980
tgc caa cat gag ctc cgg ggg gat gtg gtg atc tgc ccc ctg ccc cct Cys Gln His Glu Leu Arg Gly Asp Val Val Ile Cys Pro Leu Pro Pro 910 915 920	3028
tcc ctg caa ctt ggc aag gat ggt gtc cca ttg cag gtc tgt gta gac Ser Leu Gln Leu Gly Lys Asp Gly Val Pro Leu Gln Val Cys Val Asp 925 930 935 940	3076
ggt ggg tgt cac atc ctg agc caa gtg gtt cgc tca agc cca ggc agg Gly Gly Cys His Ile Leu Ser Gln Val Val Arg Ser Ser Pro Gly Arg 945 950 955	3124
gcc tca cag agg ata ctc ctt att gct ctt ctg gtc ttg atc ctg ctt Ala Ser Gln Arg Ile Leu Leu Ile Ala Leu Leu Val Leu Ile Leu Leu 960 965 970	3172
gtg gct gtg ctg gcc gtt gcc ctg atc ttt aac tcc cga aga cgg aas Val Ala Val Leu Ala Val Ala Leu Ile Phe Asn Ser Arg Arg Arg Lys 975 980 985	3220
aag cag cta ggt gct cac tcc ctc tcc cca aca aca ctc tct gac atc Lys Gln Leu Gly Ala His Ser Leu Ser Pro Thr Thr Leu Ser Asp Ile 990 995 1000	3268
aac gat aca gct tcc ggg gct ccg aac cat gaa gaa tcg tca gag Asn Asp Thr Ala Ser Gly Ala Pro Asn His Glu Glu Ser Ser Glu 1005 1010 1015	3313
agt agg gat ggg aca agt gtc cca ctg ctg cgg aca gag tct atc Ser Arg Asp Gly Thr Ser Val Pro Leu Leu Arg Thr Glu Ser Ile 1020 1025 1030	3358
cgg ctc cag gat ctg gac agg atg ctc cta gct gag gtc aag gat Arg Leu Gln Asp Leu Asp Arg Met Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp 1035 1040 1045	3403
gta ctg att ccc cat gaa caa gtg gtc atc cat act gac caa gtc Val Leu Ile Pro His Glu Gln Val Val Ile His Thr Asp Gln Val 1050 1055 1060	3448
att ggc aaa ggc cac ttt ggt gtt gtc tac cac gga gaa tat aca Ile Gly Lys Gly His Phe Gly Val Val Tyr His Gly Glu Tyr Thr 1065 1070 1075	3493
gac gga gca cag aat cag acc cac tgt gcc atc aag tct ctg agt Asp Gly Ala Gln Asn Gln Thr His Cys Ala Ile Lys Ser Leu Ser 1080 1085 1090	3538
cgc att aca gag gtg cag gag gtg gag gct ttc ctg cgg gag ggg Arg Ile Thr Glu Val Gln Glu Val Glu Ala Phe Leu Arg Glu Gly 1095 1100 1105	3583
ctg ctc atg cgt ggc cta cat cac cca aac atc ctg gct ctc atc Leu Leu Met Arg Gly Leu His His Pro Asn Ile Leu Ala Leu Ile 1110 1115 1120	3628



ES 2 583 281 T3

ggt atc atg ctg ccc ccg gag ggg ctt ccc cgg gtg ctg ttg ccc Gly Ile Met Leu Pro Pro Glu Gly Leu Pro Arg Val Leu Leu Pro 1125 1130 1135	3673
tat atg cgc cac gga gac ctg ctt cgt ttc att cgc tcc cct cag Tyr Met Arg His Gly Asp Leu Leu Arg Phe Ile Arg Ser Pro Gln 1140 1145 1150	3718
agg aac ccc act gtg aag gat ctt gtc agc ttt ggc ctg cag gta Arg Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Val Ser Phe Gly Leu Gln Val 1155 1160 1165	3763
gcc tgt ggt atg gag tac ctg gca gag cag aag ttc gtg cac aga Ala Cys Gly Met Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe Val His Arg 1170 1175 1180	3808
gac ctg gct gct agg aac tgc atg ctg gac gag tca ttc aca gtc Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser Phe Thr Val 1185 1190 1195	3853
aag gtg gct gac ttt ggt ctg gca cgg ggc gtc cta gac aag gaa Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val Leu Asp Lys Glu 1200 1205 1210	3898
tac tac agt gtt cgc cag cat cgc cat gct cgc ctg cca gtc aaa Tyr Tyr Ser Val Arg Gln His Arg His Ala Arg Leu Pro Val Lys 1215 1220 1225	3943
tgg atg gca ctg gag agc ctg cag acc tac agg ttc acc acc aag Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe Thr Thr Lys 1230 1235 1240	3988
tcc gat gtg tgg tca ttc ggg gtg ctg ctc tgg gag cta cta aca Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Leu Thr 1245 1250 1255	4033
cgg ggt gct cca ccc tac ccc cat atc gat ccc ttc gac ctc tct Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe Asp Leu Ser 1260 1265 1270	4078
cac ttc ctg gct cag ggc cgc cgc ctg cct cag cct gag tac tgt His Phe Leu Ala Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro Glu Tyr Cys 1275 1280 1285	4123
cct gat tca ctg tat cac gtg atg ctt cga tgc tgg gag gct gac Pro Asp Ser Leu Tyr His Val Met Leu Arg Cys Trp Glu Ala Asp 1290 1295 1300	4168
cca gcg gca cga ccc acc ttc aga gcc cta gtg ctg gaa gta aag Pro Ala Ala Arg Pro Thr Phe Arg Ala Leu Val Leu Glu Val Lys 1305 1310 1315	4213
cag gta gtg gcc tca ctg ctt ggg gac cac tat gtg cag ctg aca Gln Val Val Ala Ser Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Thr 1320 1325 1330	4258
gca gct tat gtg aac gta ggc ccc aga gcg gtg gat gat ggg agt Ala Ala Tyr Val Asn Val Gly Pro Arg Ala Val Asp Asp Gly Ser 1335 1340 1345	4303
gtg cct ccg gag cag gta cag ccc tcg cct cag cat tgc agg agc Val Pro Pro Glu Gln Val Gln Pro Ser Pro Gln His Cys Arg Ser 1350 1355 1360	4348
acg tca aag ccc cgg cct ctc tca gag cca ccc ctg ccc act tga Thr Ser Lys Pro Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Leu Pro Thr 1365 1370 1375	4393

ES 2 583 281 T3

```

ccaaagccct gagtaggcca caggcactag atctgctaag tggccttgag caaattacaa      4453
gctgcctctg ggcctaggac aagcctcagc atggaaaacc tccactcttt agctttctgg      4513
ggccactgaa ggtgggaaac cgggccatt tgagcccctc gttccagcat gagccagtga      4573
catttttgta gcatgtattt atgtaatgic tgttttgtag ctgtttcgga atacagagga      4633
tccagcagtg atcacagaga tactacagta taaaataata taataaata aatgaatgaa      4693
tattcgagca caaaaaaaaa aaaaaaa      4720

```

5 <210> 47  
 <211> 1378  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 10 <400> 47

```

Met Gly Leu Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ser Ser Leu Leu Leu Met Leu
  1                    5                10                15

Leu Leu Arg Leu Ser Ala Ala Ser Thr Asn Leu Asn Trp Gln Cys Pro
                20                25                30

Arg Ile Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Val Lys Tyr Val Val
                35                40                45

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

Asp Ser Thr Asn Ser Ala Val Phe Val Ala Thr Arg Asn His Leu His
  65                70                75

Val Leu Gly Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Asn Leu Thr Thr Gly Pro
                85                90                95

Ile Gly Asn Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ser Cys Gly Pro Gly Pro
                100                105                110

His Gly Pro Pro Lys Asp Thr Asp Thr Leu Val Leu Val Met Glu Pro
                115                120                125

Gly Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Thr Leu Gln Gly Arg Cys
  130                135                140

Phe Leu His Glu Leu Glu Pro Arg Gly Lys Ala Leu His Leu Ala Ala
  145                150                155                160

Pro Ala Cys Leu Phe Ser Ala Asn Asn Asn Lys Pro Glu Ala Cys Thr
                165                170                175

Asp Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln
                180                185                190

```

ES 2 583 281 T3

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

Ala Ala Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ser  
 210 215 220

Asp Thr Ser Gly Phe Gln Pro Gly Phe Pro Ser Leu Ser Val Leu Pro  
 225 230 235 240

Lys Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ile Lys Tyr Val Tyr Ser Phe His Ser  
 245 250 255

Gly Asp Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ile Ser Val Thr Ser  
 260 265 270

Pro Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Val Arg Leu Asn Ala Val Glu  
 275 280 285

Pro Glu Ile Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys His Phe Ala  
 290 295 300

Pro Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Thr Gln Pro Tyr Pro  
 305 310 315 320

Val Leu Gln Ala Ala His Ser Ala Pro Val Asp Ala Lys Leu Ala Val  
 325 330 335

Glu Leu Ser Ile Ser Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val  
 340 345 350

Thr Val Lys Asp Gly Gly Ser Gly Met Gly Pro Asn Ser Val Val Cys  
 355 360 365

Ala Phe Pro Ile Tyr His Leu Asn Ile Leu Ile Glu Glu Gly Val Glu  
 370 375 380

Tyr Cys Cys His Ser Ser Asn Ser Ser Ser Leu Leu Ser Arg Gly Leu  
 385 390 395 400

Asp Phe Phe Gln Thr Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Gly Glu  
 405 410 415

Ala Ser Gly Pro Ser Ser Arg Cys His Tyr Phe Pro Leu Met Val His  
 420 425 430

Ala Ser Phe Thr Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Ser Val  
 435 440 445

Lys Val Thr Ala Leu His Val Thr Arg Leu Gly Asn Val Thr Val Ala  
 450 455 460

ES 2 583 281 T3

His Met Gly Thr Val Asp Gly Arg Val Leu Gln Val Glu Ile Ala Arg  
465 470 475 480

Ser Leu Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Ser Ser  
485 490 495

Gly Gln Pro Val His Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asn Asp Leu Leu  
500 505 510

Phe Ala Ser Gly Asp Gln Val Phe Lys Val Pro Ile Gln Gly Pro Gly  
515 520 525

Cys Arg His Phe Leu Thr Cys Trp Arg Cys Leu Arg Ala Gln Arg Phe  
530 535 540

Met Gly Cys Gly Trp Cys Gly Asp Arg Cys Asp Arg Gln Lys Glu Cys  
545 550 555 560

Pro Gly Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Glu Ile Ser Glu Phe  
565 570 575

Tyr Pro His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Thr Thr Arg Leu Thr Leu Cys  
580 585 590

Gly Ser Asn Phe Tyr Leu Arg Pro Asp Asp Val Val Pro Glu Gly Thr  
595 600 605

His Gln Ile Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Leu Leu Pro Lys Asp  
610 615 620

Ser Ser Ser Pro Arg Pro Gly Ser Leu Lys Glu Phe Ile Gln Glu Leu  
625 630 635 640

Glu Cys Glu Leu Glu Pro Leu Val Thr Gln Ala Val Gly Thr Thr Asn  
645 650 655

Ile Ser Leu Val Ile Thr Asn Met Pro Ala Gly Lys His Phe Arg Val  
660 665 670

Glu Gly Ile Ser Val Gln Glu Gly Phe Ser Phe Val Glu Pro Val Leu  
675 680 685

Thr Ser Ile Lys Pro Asp Phe Gly Pro Arg Ala Gly Gly Thr Tyr Leu  
690 695 700

Thr Leu Glu Gly Gln Ser Leu Ser Ile Ala Thr Ser Arg Ala Ala Leu  
705 710 715 720

Val Asn Gly Thr Gln Cys Arg Leu Glu Gln Val Asn Glu Glu Gln Ile  
725 730 735

ES 2 583 281 T3

Leu Cys Val Thr Pro Pro Gly Ala Gly Thr Ala Arg Val Pro Leu His  
 740 745 750

Leu Gln Ile Gly Gly Ala Glu Val Pro Gly Ser Trp Thr Phe His Tyr  
 755 760 765

Lys Glu Asp Pro Ile Val Leu Asp Ile Ser Pro Lys Cys Gly Tyr Ser  
 770 775 780

Gly Ser His Ile Met Ile His Gly Gln His Leu Thr Ser Ala Trp His  
 785 790 795 800

Phe Thr Leu Ser Phe His Asp Gly Gln Ser Thr Val Glu Ser Arg Cys  
 805 810 815

Ala Gly Gln Phe Val Glu Gln Gln Gln Arg Arg Cys Arg Leu Pro Glu  
 820 825 830

Tyr Val Val Arg Asn Pro Gln Gly Trp Ala Thr Gly Asn Leu Ser Val  
 835 840 845

Trp Gly Asp Gly Ala Ala Gly Phe Thr Leu Pro Gly Phe Arg Phe Leu  
 850 855 860

Pro Pro Pro Ser Pro Leu Arg Ala Gly Leu Val Glu Leu Lys Pro Glu  
 865 870 875 880

Glu His Ser Val Lys Val Glu Tyr Val Gly Leu Gly Ala Val Ala Asp  
 885 890 895

Cys Val Thr Val Asn Met Thr Val Gly Gly Glu Val Cys Gln His Glu  
 900 905 910

Leu Arg Gly Asp Val Val Ile Cys Pro Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu  
 915 920 925

Gly Lys Asp Gly Val Pro Leu Gln Val Cys Val Asp Gly Gly Cys His  
 930 935 940

Ile Leu Ser Gln Val Val Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ala Ser Gln Arg  
 945 950 955 960

Ile Leu Leu Ile Ala Leu Leu Val Leu Ile Leu Leu Val Ala Val Leu  
 965 970 975

Ala Val Ala Leu Ile Phe Asn Ser Arg Arg Arg Lys Lys Gln Leu Gly  
 980 985 990

Ala His Ser Leu Ser Pro Thr Thr Leu Ser Asp Ile Asn Asp Thr Ala  
 995 1000 1005

ES 2 583 281 T3

Ser Gly Ala Pro Asn His Glu Glu Ser Ser Glu Ser Arg Asp Gly  
1010 1015 1020

Thr Ser Val Pro Leu Leu Arg Thr Glu Ser Ile Arg Leu Gln Asp  
1025 1030 1035

Leu Asp Arg Met Leu Leu Ala Glu Val Lys Asp Val Leu Ile Pro  
1040 1045 1050

His Glu Gln Val Val Ile His Thr Asp Gln Val Ile Gly Lys Gly  
1055 1060 1065

His Phe Gly Val Val Tyr His Gly Glu Tyr Thr Asp Gly Ala Gln  
1070 1075 1080

Asn Gln Thr His Cys Ala Ile Lys Ser Leu Ser Arg Ile Thr Glu  
1085 1090 1095

Val Gln Glu Val Glu Ala Phe Leu Arg Glu Gly Leu Leu Met Arg  
1100 1105 1110

Gly Leu His His Pro Asn Ile Leu Ala Leu Ile Gly Ile Met Leu  
1115 1120 1125

Pro Pro Glu Gly Leu Pro Arg Val Leu Leu Pro Tyr Met Arg His  
1130 1135 1140

Gly Asp Leu Leu Arg Phe Ile Arg Ser Pro Gln Arg Asn Pro Thr  
1145 1150 1155

Val Lys Asp Leu Val Ser Phe Gly Leu Gln Val Ala Cys Gly Met  
1160 1165 1170

Glu Tyr Leu Ala Glu Gln Lys Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala  
1175 1180 1185

Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Ser Phe Thr Val Lys Val Ala Asp  
1190 1195 1200

Phe Gly Leu Ala Arg Gly Val Leu Asp Lys Glu Tyr Tyr Ser Val  
1205 1210 1215

Arg Gln His Arg His Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Leu  
1220 1225 1230

Glu Ser Leu Gln Thr Tyr Arg Phe Thr Thr Lys Ser Asp Val Trp  
1235 1240 1245

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Leu Thr Arg Gly Ala Pro  
1250 1255 1260

ES 2 583 281 T3

Pro Tyr Pro His Ile Asp Pro Phe Asp Leu Ser His Phe Leu Ala  
 1265 1270 1275

Gln Gly Arg Arg Leu Pro Gln Pro Glu Tyr Cys Pro Asp Ser Leu  
 1280 1285 1290

Tyr His Val Met Leu Arg Cys Trp Glu Ala Asp Pro Ala Ala Arg  
 1295 1300 1305

Pro Thr Phe Arg Ala Leu Val Leu Glu Val Lys Gln Val Val Ala  
 1310 1315 1320

Ser Leu Leu Gly Asp His Tyr Val Gln Leu Thr Ala Ala Tyr Val  
 1325 1330 1335

Asn Val Gly Pro Arg Ala Val Asp Asp Gly Ser Val Pro Pro Glu  
 1340 1345 1350

Gln Val Gln Pro Ser Pro Gln His Cys Arg Ser Thr Ser Lys Pro  
 1355 1360 1365

Arg Pro Leu Ser Glu Pro Pro Leu Pro Thr  
 1370 1375

5 <210> 48  
 <211> 1413  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Cadena pesada de MOR07919

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1413)

15 <400> 48

atg aaa cac ctg tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg	48
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp	
1 5 10 15	
gtc ctg tcc cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa	96
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys	
20 25 30	
ccg ggc gaa agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt	144
Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe	
35 40 45	
act aat tat tgg att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc	192
Thr Asn Tyr Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
gag tgg atg ggc ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct	240
Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser	
65 70 75 80	
ccg agc ttt cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc	288

ES 2 583 281 T3

Pro	Ser	Phe	Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser		
				85					90					95			
acc	gcg	tat	ctt	caa	tgg	agc	agc	ctg	aaa	gcg	agc	gat	acg	gcc	atg		336
Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met		
			100					105					110				
tat	tat	tgc	gcg	cgt	ttt	tct	tat	cgt	cat	tat	ctt	gat	atg	gat	gat		384
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Ser	Tyr	Arg	His	Tyr	Leu	Asp	Met	Asp	Asp		
		115					120					125					
cat	tgg	ggc	caa	ggc	acc	ctg	gtg	acg	ggt	agc	tca	gcc	tcc	acc	aag		432
His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys		
	130					135					140						
ggt	cca	tcg	gtc	ttc	ccc	ctg	gca	ccc	tcc	tcc	aag	agc	acc	tct	ggg		480
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly		
145					150					155					160		
ggc	aca	gcg	gcc	ctg	ggc	tgc	ctg	gtc	aag	gac	tac	ttc	ccc	gaa	ccg		528
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro		
				165					170					175			
gtg	acg	gtg	tcg	tgg	aac	tca	ggc	gcc	ctg	acc	agc	ggc	gtg	cac	acc		576
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr		
			180					185					190				
ttc	ccg	gct	gtc	cta	cag	tcc	tca	gga	ctc	tac	tcc	ctc	agc	agc	gtg		624
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val		
		195				200						205					
gtg	acc	gtg	ccc	tcc	agc	agc	ttg	ggc	acc	cag	acc	tac	atc	tgc	aac		672
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn		
	210					215					220						
gtg	aat	cac	aag	ccc	agc	aac	acc	aag	gtg	gac	aag	aga	ggt	gag	ccc		720
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro		
225				230						235				240			
aaa	tct	tgt	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	ctt	gaa		768
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu		
				245				250						255			
ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac		816
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
			260					265						270			
acc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac		864
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
		275					280					285					
gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc		912
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
	290					295					300						
gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac		960
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
305				310						315					320		
agc	acg	tac	cgg	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg		1008
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
				325					330					335			
ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca		1056
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro		
			340					345					350				
gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa		1104





ES 2 583 281 T3

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp  
 115 120 125

His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 145 150 155 160

Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro  
 225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 245 250 255

Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

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

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 370 375 380

ES 2 583 281 T3

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 Val 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> 50  
<211> 1401  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Cadena pesada de MOR07692, MOR07923, MOR07924, MOR07925 y MOR07926

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(1401)

<400> 50

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

ES 2 583 281 T3

tat tat tgc gcg cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa	384
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln	
115 120 125	
ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc	432
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val	
130 135 140	
ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc	480
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala	
145 150 155 160	
ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg	520
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser	
165 170 175	
tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc	576
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	
180 185 190	
cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc	624
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro	
195 200 205	
tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag	672
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys	
210 215 220	
ccc agc aac acc aag gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac	720
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp	
225 230 235 240	
aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga	768
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly	
245 250 255	
ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc	816
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
260 265 270	
tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa	864
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	
275 280 285	
gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac gcc gtg gag gtg cat	912
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
290 295 300	
aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgg	960
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg	
305 310 315 320	
gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag	1008
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
325 330 335	
gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag	1056
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu	
340 345 350	
aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac	1104
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
355 360 365	
acc ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg	1152
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
370 375 380	

ES 2 583 281 T3

acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg 1200  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400

gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg 1248  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 405 410 415

ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctg acc gtg gac 1296  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430

aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat 1344  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445

gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctg tcc ctg tct ccg 1392  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460

ggt aaa tga 1401  
 Gly Lys  
 465

<210> 51  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 51

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val 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 Thr Phe  
 35 40 45

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val



ES 2 583 281 T3

				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> 52
- <211> 702
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
- <223> Cadena ligera de MOR07919
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(702)
- 15 <400> 52

ES 2 583 281 T3

atg gcc tgg gct ctg ctg ctc ctc acc ctc ctc act cag ggc aca gga	48
Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc tgg gct gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca	96
Ser Trp Ala Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala	
20 25 30	
cca ggt cag acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct	144
Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser	
35 40 45	
aag tat gtt cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt	192
Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu	
50 55 60	
gtg att tat cgt gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt	240
Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
agc gga tcc aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act	288
Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr	
85 90 95	
cag gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act	336
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr	
100 105 110	
gag ttt act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtc cta ggt	384
Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly	
115 120 125	
cag ccc aag gct gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag	432
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu	
130 135 140	
gag ctt caa gcc aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctc ata agt gac ttc	480
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe	
145 150 155 160	
tac ccg gga gcc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat agc agc ccc gtc	528
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val	
165 170 175	
aag gcg gga gtg gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag	576
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys	
180 185 190	
tac gcg gcc agc agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc	624
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser	
195 200 205	
cac aga agc tac agc tgc cag gtc acg cat gaa ggg agc acc gtg gag	672
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu	
210 215 220	
aag aca gtg gcc cct aca gaa tgt tca tag	702
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
225 230	

<210> 53  
 <211> 233  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial



ES 2 583 281 T3

<220>  
 <223> Construcción sintética

5 <400> 53

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly  
 1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu  
 50 55 60

Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe  
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr  
 85 90 95

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

Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 115 120 125

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

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

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
 165 170 175

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
 195 200 205

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230

ES 2 583 281 T3

<210> 54  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07692

10

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 54

atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
1 5 10 15	
ggg gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
20 25 30	
ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
35 40 45	
gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
50 55 60	
ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
65 70 75 80	
gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
85 90 95	
agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat	336
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr	

15

ES 2 583 281 T3

	100		105		110	
	tat aat atg cct tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384				
	Tyr Asn Met Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
	115	120	125			
	cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432				
	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu					
	130	135	140			
	cag ttg aaa tot gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480				
	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe					
	145	150	155	160		
	tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528				
	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln					
	165	170	175			
	tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576				
	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser					
	180	185	190			
	acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624				
	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu					
	195	200	205			
	aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672				
	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser					
	210	215	220			
	ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708				
	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	225	230	235			

<210> 55  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 55

ES 2 583 281 T3

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Asn Met Pro Tyr 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

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> 56  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>

<223> Cadena ligera de MOR07923

<220>

<221> CDS

5 <222> (1)..(708)

<400> 56

atg	gtg	ttg	cag	acc	cag	gtc	ttc	att	tct	ctg	ttg	ctc	tgg	atc	tct	48
Met	Val	Leu	Gln	Thr	Gln	Val	Phe	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Trp	Ile	Ser	
1			5					10					15			
ggt	gcc	tac	ggg	gat	atc	gtg	ctg	acc	cag	agc	ccg	gcg	acc	ctg	agc	96
Gly	Ala	Tyr	Gly	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	
			20					25					30			
ctg	tct	ccg	ggc	gaa	cgt	gcg	acc	ctg	agc	tgc	aga	gcg	agc	cag	tct	144
Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	
		35					40					45				
gtt	tct	ttt	gat	tat	ctg	ggt	tgg	tac	cag	cag	aaa	cca	ggt	caa	gca	192
Val	Ser	Phe	Asp	Tyr	Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	
	50					55					60					
ccg	cgt	cta	tta	att	tat	ggt	gct	tct	aat	cgt	gca	act	ggg	gtc	ccg	240
Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	
65				70					75					80		
gcg	cgt	ttt	agc	ggc	tct	gga	tcc	ggc	acg	gat	ttt	acc	ctg	acc	att	288
Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	
				85					90					95		
agc	agc	ctg	gaa	cct	gaa	gac	ttt	gcg	acc	tat	tat	tgc	ttt	cag	tat	336
Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Tyr	
			100					105					110			
ctt	att	ggt	cct	ttt	acc	ttt	ggc	cag	ggt	acg	aaa	ggt	gaa	att	aaa	384
Leu	Ile	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
		115					120					125				
cgt	acg	gtg	gct	gca	cca	tct	gtc	ttc	atc	ttc	ccg	cca	tct	gat	gag	432
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
		130				135					140					
cag	ttg	aaa	tct	gga	act	gcc	tct	ggt	gtg	tgc	ctg	ctg	aat	aac	ttc	480
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		145			150					155					160	
tat	ccc	aga	gag	gcc	aaa	gta	cag	tgg	aag	gtg	gat	aac	gcc	ctc	caa	528
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
				165					170					175		
tcg	ggt	aac	tcc	cag	gag	agt	gtc	aca	gag	cag	gac	agc	aag	gac	agc	576
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
			180					185					190			
acc	tac	agc	ctc	agc	agc	acc	ctg	acg	ctg	agc	aaa	gca	gac	tac	gag	624
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
		195					200					205				
aaa	cac	aaa	gtc	tac	gcc	tgc	gaa	gtc	acc	cat	cag	ggc	ctg	agc	tcg	672
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
	210					215					220					
ccc	gtc	aca	aag	agc	ttc	aac	agg	gga	gag	tgt	tag					708
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		225				230				235						

ES 2 583 281 T3

<210> 57  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia Artificial  
  
 <220>  
 <223> Construcción sintética  
  
 10 <400> 57  
  
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15  
  
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30  
  
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45  
  
 Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60  
  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80  
  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95  
  
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr  
 100 105 110  
  
 Leu Ile Val Pro Phe 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  
  
 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

ES 2 583 281 T3

<210> 58  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07924  
 <220>  
 10 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 58

	atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
	Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
	1 5 10 15	
	ggt gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
	Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
15	20 25 30	
	ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
	Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
	35 40 45	
	gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
	Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
	50 55 60	
	ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
	65 70 75 80	
	gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
	Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
	85 90 95	
	agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat	336
	Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr	
	100 105 110	
	aat att aat cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
	Asn Ile Asn Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	115 120 125	
	cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
	130 135 140	
	cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
	145 150 155 160	
	tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
	165 170 175	
	tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
	180 185 190	
	acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
	195 200 205	
	aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672
	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
	210 215 220	
	ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	225 230 235	

ES 2 583 281 T3

<210> 59  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 59

```

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

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

          20          25          30

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

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

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

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

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

Asn Ile Asn Pro Phe 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

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
    
```



ES 2 583 281 T3

<210> 60  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07925

10

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 60

atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
1 5 10 15	
ggg gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
20 25 30	
ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
35 40 45	
gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
50 55 60	
ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
65 70 75 80	
gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
85 90 95	
agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat	336
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr	
100 105 110	
ttt aat cct cct cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
Phe Asn Pro Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
115 120 125	
cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
130 135 140	
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
145 150 155 160	
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
165 170 175	
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
180 185 190	
acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
195 200 205	
aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg	672
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
210 215 220	
ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
225 230 235	

15

ES 2 583 281 T3

<210> 61  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 61

```

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Pro Pro His 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

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> 62  
 <211> 708  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07926

10

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(708)

<400> 62

atg gtg ttg cag acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct	48
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser	
1 5 10 15	
ggc gcc tac ggg gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc	96
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	
20 25 30	
ctg tct ccg ggc gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct	144
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser	
35 40 45	
gtt tct ttt gat tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca	192
Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala	
50 55 60	
ccg cgt cta tta att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg	240
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro	
65 70 75 80	
gcg cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att	288
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	
85 90 95	
agc agc ctg gaa cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct	336
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala	
100 105 110	
ctt att atg cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa	384
Leu Ile Met Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
115 120 125	
cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag	432
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
130 135 140	
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc	480
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
145 150 155 160	
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa	528
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
165 170 175	
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc	576
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
180 185 190	
acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag	624
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
195 200 205	
aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag gcc ctg agc tcg	672
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
210 215 220	
ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag	708
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	

15

225

230

235

ES 2 583 281 T3

<210> 63  
 <211> 235  
 <212> PRT

5

<213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 63

```

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ile Met Pro Phe 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

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
    
```

ES 2 583 281 T3

5 <210> 64  
 <211> 1551  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Cadena pesada de MOR7919

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (45)..(1457)

15 <400> 64

```

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg aaa cac ctg      56
                                     Met Lys His Leu
                                     1

tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg gtc ctg tcc cag      104
Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln
5                               10                               15                               20

gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa agc      152
Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser
                               25                               30                               35

ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act aat tat tgg      200
Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
                               40                               45                               50

att tct tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg ggc      248
Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
                               55                               60                               65

ttt atc tat ccg gat gat agc tat acc cgt tat tct ccg agc ttt cag      296
Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
                               70                               75                               80

ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat ctt      344
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
85                               90                               95                               100

caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc gcg      392
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
                               105                              110                              115

cgt ttt tct tat cgt cat tat ctt gat atg gat gat cat tgg ggc caa      440
Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp His Trp Gly Gln
                               120                              125                              130

ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc      488
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
                               135                              140                              145

ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc      536
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                               150                              155                              160

ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg qtg tcg      584
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165                               170                               175                               180

tgg aac tca gcc gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc      632
    
```

ES 2 583 281 T3

Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val		
				185					190					195			
cta	cag	tcc	tca	gga	ctc	tac	tcc	ctc	agc	agc	gtg	gtg	acc	gtg	ccc		680
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro		
			200					205					210				
tcc	agc	agc	ttg	ggc	acc	cag	acc	tac	atc	tgc	aac	gtg	aat	cac	aag		728
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys		
			215				220					225					
ccc	agc	aac	acc	aag	gtg	gac	aag	aga	gtt	gag	ccc	aaa	tct	tgt	gac		776
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp		
	230					235					240						
aaa	act	cac	aca	tgc	cca	cag	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga		824
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly		
	245				250					255					260		
ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc		872
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile		
				265					270					275			
tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa		920
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu		
			280					285					290				
gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cat		968
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His		
		295					300					305					
aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	acg	tac	cgg		1016
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg		
	310					315					320						
gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	lgg	ctg	aat	ggc	aag		1064
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys		
	325				330					335					340		
gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag		1112
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu		
				345				350						355			
aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac		1160
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr		
			360				365						370				
acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg		1208
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu		
		375				380						385					
acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg		1256
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp		
	390					395					400						
gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg		1304
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val		
	405				410					415					420		
ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac		1352
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp		
				425					430					435			
aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat		1400
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His		
			440				445						450				
gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg		1448

ES 2 583 281 T3

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 455 460 465

ggg aaa tga gggcccggtt aaacgggtgg catccctgtg acccctcccc 1497  
 Gly Lys  
 470

agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg tcct 1551

<210> 65  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 65

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe  
 35 40 45

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

Glu Trp Met Gly Phe Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser  
 65 70 75 80

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Ser Tyr Arg His Tyr Leu Asp Met Asp Asp  
 115 120 125

His 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 145 150 155 160

Gly 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

ES 2 583 281 T3

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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro  
 225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 245 250 255

Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

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

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 Val 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



ES 2 583 281 T3

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

5 <210> 66  
<211> 1539  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> Cadena pesada de MOR7692, MOR7923, MOR7924, MOR7925 y MOR7926

<220>  
<221> CDS  
<222> (45)..(1445)

15 <400> 66

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg aaa cac ctg	56
Met Lys His Leu	
1	
tgg ttc ttc ctc ctg ctg gtg gca gct ccc aga tgg gtc ctg tcc cag	104
Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp Val Leu Ser Gln	
5 10 15 20	
gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc agc	152
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser	
25 30 35	
ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct tat tct	200
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ser	
40 45 50	
atg tct tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg agc	248
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser	
55 60 65	
tat atc tct tct cgt tct agc act acc tat tat gcg gat agc gtg aaa	296
Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
70 75 80	
ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat ctg	344
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
85 90 95 100	
caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg	392
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
105 110 115	
cgt ggt tat ttt cat ggt atg gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg	440
Arg Gly Tyr Phe His Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
120 125 130	
acg gtt agc tca gcc tcc acc aag ggt cca tcg gtc ttc ccc ctg gca	488
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
135 140 145	
ccc tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg	536
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Leu Gly Cys Leu	
150 155 160	
gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc	584
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
165 170 175 180	
gcc ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca	632
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	

ES 2 583 281 T3

				185						190					195					
gga	ctc	lac	tcc	ctc	agc	agc	gtg	gtg	acc	gtg	ccc	tcc	agc	agc	ttg					680
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu					
			200					205					210							
ggc	acc	cag	acc	tac	atc	tgc	aac	gtg	aat	cac	aag	ccc	agc	aac	acc					728
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr					
		215					220					225								
aag	gtg	gac	aag	aga	gtt	gag	ccc	aaa	tct	tgt	gac	aaa	act	cac	aca					776
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr					
	230					235					240									
tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc					824
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe					
245					250				255						260					
ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	gac	acc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct					872
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro					
				265					270					275						
gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc					920
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val					
			280					285					290							
aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca					968
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr					
		295					300					305								
aag	ccg	ccg	gag	gag	cag	tac	aac	agc	acg	tac	cgg	gtg	gtc	agc	gtc					1016
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val					
	310					315					320									
ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc					1064
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys					
325					330					335					340					
aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc					1112
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser					
			345					350					355							
aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca					1160
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro					
			360				365						370							
tcc	cgg	gag	gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc					1208
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val					
			375				380					385								
aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg					1256
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly					
	390					395					400									
cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac					1304
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp					
405					410					415				420						
ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg					1352
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp					
			425					430					435							
cag	cag	ggg	aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac					1400
Glu	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His					
			440				445						450							
aac	cac	tac	acg	cag	aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggg	aaa	tga						1445
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							



ES 2 583 281 T3

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala 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 Val  
 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> 68  
 <211> 840  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07919 lambda

10

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (45) .. (796)

<400> 68

```

taatacgact cactataggg agaccceaagc tggctagcgc cacc atg gcc tgg gct      56
                                     Met Ala Trp Ala
                                     1

ctg ctg ctc ctc acc ctc ctc act cag ggc aca gga tcc tgg gct gat      104
Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly Ser Trp Ala Asp
5                                     10                                     15                                     20

atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca cca ggt cag acc      152
Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr
                                     25                                     30                                     35

gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat tct ctt ggt tct aag tat gtt cat      200
Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Tyr Val His
                                     40                                     45                                     50

tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat cgt      248
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Arg
55                                     60                                     65

gat aat aag cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc aac      296
Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn
70                                     75                                     80

agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa gac      344
Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu Asp
85                                     90                                     95                                     100

gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat gct act gag ttt act tat      392
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Thr Glu Phe Thr Tyr
105                                    110                                    115

gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtc cta ggt cag ccc aag gct      440
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
120                                    125                                    130

gcc ccc tcg gtc act ctg ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctt caa gcc      488
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
135                                    140                                    145

aac aag gcc aca ctg gtg tgt ctc ata agt gac ttc tac ccg gga gcc      536
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
150                                    155                                    160

gtg aca gtg gcc tgg aag gca gat agc agc ccc gtc aag gcg gga gtg      584
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
165                                    170                                    175                                    180

gag acc acc aca ccc tcc aaa caa agc aac aac aag tac gcg gcc agc      632
Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
185                                    190                                    195

agc tat ctg agc ctg acg cct gag cag tgg aag tcc cac aga agc tac      680
    
```

15



ES 2 583 281 T3

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly  
 1 5 10 15

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

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

Lys Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu  
 50 55 60

Val Ile Tyr Arg Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe  
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr  
 85 90 95

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

Glu Phe Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 115 120 125

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

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

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
 165 170 175

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
 195 200 205

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

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230

<210> 70  
 <211> 846  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>

ES 2 583 281 T3

<223> Cadena ligera de MOR07692 kappa

<220>

<221> CDS

5 <222> (45)..(752)

<400> 70

taatacgact cactataggg agacccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag	56
Met Val Leu Gln	
1	
acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg	104
Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly	
5 10 15 20	
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc	152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
25 30 35	
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat	200
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp	
40 45 50	
tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta	248
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
55 60 65	
att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc	296
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser	
70 75 80	
ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa	344
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu	
85 90 95 100	
cct gaa gac ttt gcg act tat tat tgc cag cag tat tat aat atg cct	392
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Met Pro	
105 110 115	
tat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct	440
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala	
120 125 130	



ES 2 583 281 T3

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct	488
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
135 140 145	
gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag	536
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
150 155 160	
gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc	584
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
165 170 175 180	
cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc	632
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
185 190 195	
agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc	680
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
200 205 210	
tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag	728
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
215 220 225	
agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg	782
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
230 235	
accctcctcc agtgctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg	842
tcct	846

- <210> 71
- <211> 235
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
  
- <220>
- <223> Construcción sintética
  
- <400>71

ES 2 583 281 T3

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30  
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45  
 Val Ser Phe Asp Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60  
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro  
 65 70 75 80  
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95  
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Asn Met Pro Tyr 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  
 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> 72  
 <211> 846  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial



ES 2 583 281 T3

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 70 75 80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
 85 90 95 100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag tat ctt att gtt cct 392  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Leu Ile Val Pro  
 105 110 115

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 120 125 130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 135 140 145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 150 155 160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 165 170 175 180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 185 190 195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 200 205 210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 215 220 225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg caccctgtg 782  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 230 235

accctcccc agtgctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg 842

tctt 846

<210> 73  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

10

<400> 73

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

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



ES 2 583 281 T3

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg 104  
 Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly  
 5 10 15 20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 152  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 25 30 35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat 200  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp  
 40 45 50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta 248  
 Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 55 60 65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc 296  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
 70 75 80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa 344  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu  
 85 90 95 100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc cag cag tat aat att aat cct 392  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Asn Pro  
 105 110 115

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct 440  
 Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 120 125 130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct 488  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 135 140 145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag 536  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 150 155 160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc 584  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 165 170 175 180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc 632  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 185 190 195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc 680  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 200 205 210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag gcc ctg agc tcg ccc gtc aca aag 728  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 215 220 225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg 782  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 230 235

accctcccc agtgcctctc ctggccttgg aagttgccac tccagtgcc accagccttg 842

tcct 846

<210> 75  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 583 281 T3

<220>  
<223> Construcción sintética

<400> 75

5

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

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

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

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

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

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

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

Asn Ile Asn Pro Phe 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

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> 76  
<211> 846  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

10

<220>  
<223> Cadena ligera de MOR07925 kappa

15

<220>

ES 2 583 281 T3

<221> CDS  
 <222> (45)..(752)

<900> 76

5

```

taatacgaact cactataggg agaccaagc tggctagcgc cacc atg gtg ttg cag      56
                                     Met Val Leu Gln
                                     1

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg      104
Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly
5                                     10                                     15                                     20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                                     25                                     30                                     35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      200
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
                                     40                                     45                                     50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      248
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
55                                     60                                     65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      296
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
70                                     75                                     80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      344
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
85                                     90                                     95                                     100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ctt cag tat ttt aat cct cct      392
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Phe Asn Pro Pro
105                                     110                                     115

cat acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct      440
His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
120                                     125                                     130

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct      488
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
135                                     140                                     145

gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag      536
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
150                                     155                                     160

gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc      584
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
165                                     170                                     175                                     180

cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc      632
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
185                                     190                                     195

agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc      680

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
200                                     205                                     210

tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag      728
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
215                                     220                                     225

agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg      782
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
230                                     235

accctccccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtgcce accagccttg      842

tcct                                                                              846
    
```



ES 2 583 281 T3

<210> 77  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Construcción sintética

<400> 77

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Pro Pro His 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

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

10

ES 2 583 281 T3

<210> 78  
 <211> 846  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Cadena ligera de MOR07926 kappa

10

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (45)..752

<400> 78

```

taatacgcact cactataggg agacccaagc tggetagcgc cacc atg gtg ttg cag      56
                                                Met Val Leu Gln
                                                1

acc cag gtc ttc att tct ctg ttg ctc tgg atc tct ggt gcc tac ggg      104
Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser Gly Ala Tyr Gly
5                               10                               15                               20

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc      152
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                               25                               30                               35

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct gtt tct ttt gat      200
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Asp
                               40                               45                               50

tat ctg ggt tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta      248
Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                               55                               60                               65

att tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc      296
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
                               70                               75                               80

ggc tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa      344
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
85                               90                               95                               100

cct gaa gac ttt gcg acc tat tat tgc ttt cag gct ctt att atg cct      392
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala Leu Ile Met Pro
                               105                               110                               115

ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg gtg gct      440
Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
                               120                               125                               130
    
```

15

ES 2 583 281 T3

gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct	488
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser	
135 140 145	
gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag	536
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu	
150 155 160	
gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc	584
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser	
165 170 175 180	
cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc	632
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu	
185 190 195	
agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc	680
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val	
200 205 210	
tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag	728
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys	
215 220 225	
agc ttc aac agg gga gag tgt tag gggcccgttt aaacgggtgg catccctgtg	782
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
230 235	
accctcccc agtgcctctc ctggccctgg aagttgccac tccagtcccc accagccttg	842
tcct	846

- <210> 79
- <211> 235
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
  
- <220>
- <223> Construcción sintética
  
- <400> 79

ES 2 583 281 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ile Met Pro Phe 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

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 Gln 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> 80  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Cadena pesada variable de 3

5  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (30)..(35)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (50)..(66)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (99)..(116)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20  
 <900> 80

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

<210> 81  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

25  
 <220>  
 <223> Cadena pesada variable de 5

30  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (30)..(35)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35  
 <220>  
 <221> misc\_feature

<222> (50)..(66)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (99)..(116)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 81

```

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

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

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

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50           55           60

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

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

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100          105          110

Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120          125
    
```

15 <210> 82  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Cadena ligera variable de kappa 3

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (24)..(35)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (50)..(57)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (86)..(86)  
 <223> T

35 <220>  
 <221> misc\_feature

ES 2 583 281 T3

<222> (90)..(98)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 82

5

```

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20           25           30

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

Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50           55           60

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

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

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

<210> 83  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>  
 <223> Cadena ligera variable de lambda

15

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (23)..(33)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (45)..(45)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (48)..(55)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (88)..(98)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35

<400> 83

ES 2 583 281 T3

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



## REIVINDICACIONES

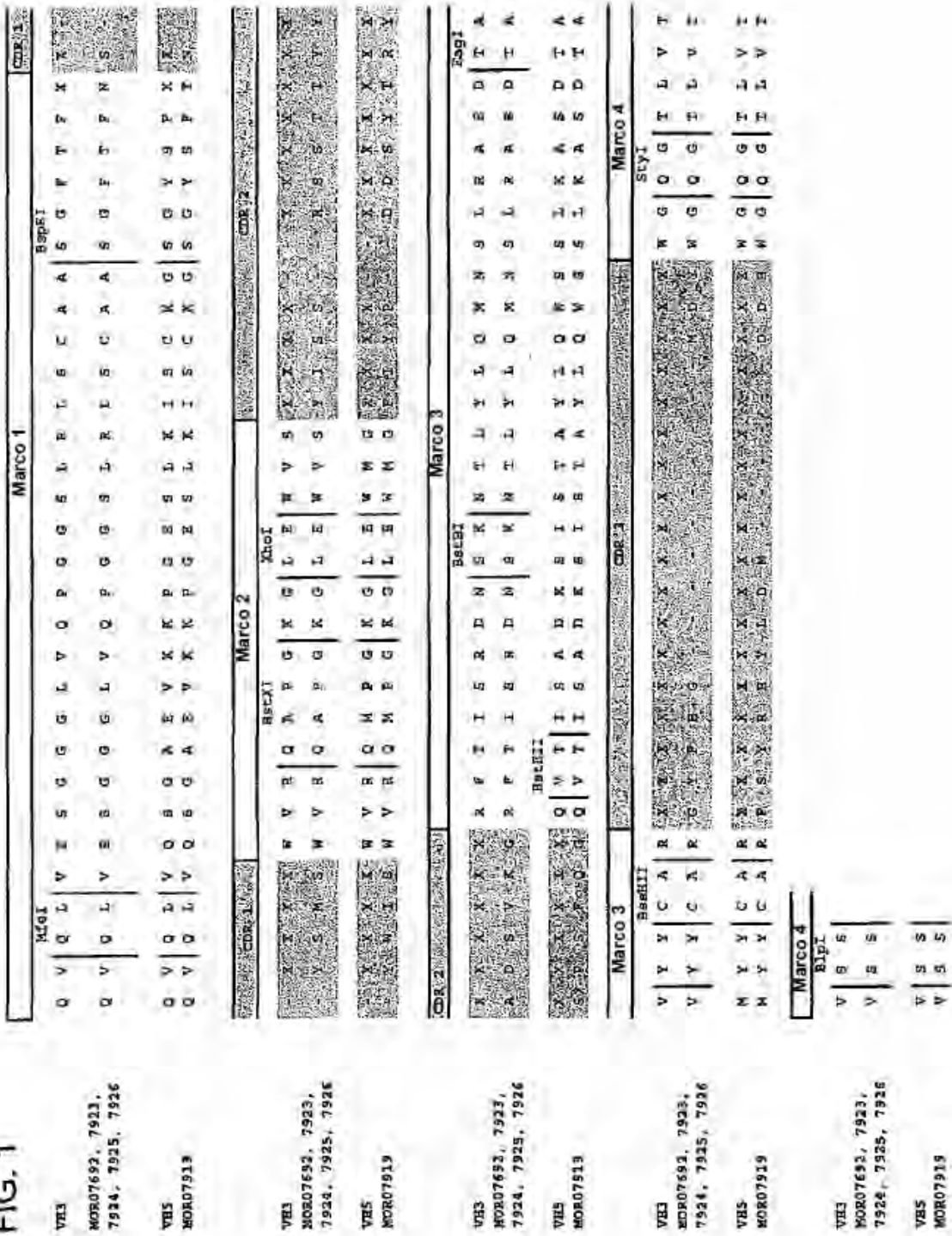
1. Anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, que comprende una región de unión al antígeno que es específica de un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, en el que se aplica uno de los siguientes requisitos:
- 5        1) dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación dependiente y/o independiente del ligando de MST1R;  
           2) dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo tiene una afinidad contra dicho péptido parcial de MST1R como una  $K_D$  inferior a 10 nM, inferior a 5 nM, inferior a 1 nM, inferior a 0,5 nM o inferior a 0,1 nM determinada mediante resonancia de plasmón superficial o mediante valoración de equilibrio en solución;
- 10        3) dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo suprime la proliferación de células favorecida por MSP o la migración de células tumorales que expresan MST1R;  
           4) dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo interioriza el MST1R; o  
           5) dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo reacciona de forma cruzada con los seres humanos y con al menos otra especie distinta; y
- 15        en el que dicha región de unión al antígeno comprende: una región H-CDR3 que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 o 4; una región H-CDR2 que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 o 5, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2 o 5;
- 20        una región H-CDR1 que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o 6, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3 o 6; una región L-CDR3 que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 o 12, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 9, 10, 11 o 12; una región L-CDR1 que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 o 15, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 13 o 15; y una región L-CDR2
- 25        que tiene (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 o 16, o (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 80 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 14 o 16.
2. El anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; o (ii) la región H-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, la región H-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 y la región H-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.
- 30        3. El anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (ii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; (iii) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (iv) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; (v) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o (vi) la región L-CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, la región L-CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y la región L-CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.
- 35        4. El anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se aplica el requisito 1), y dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe la fosforilación dependiente y/o independiente del ligando de MST1R.
- 50        5. El anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que se aplica el requisito 1), y dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo inhibe además la fosforilación de ERK y/o Akt.
6. El anticuerpo humano o humanizado, o fragmento funcional del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo reacciona de forma cruzada con los seres humanos y con al menos otra especie distinta, y dicha otra especie es un ratón o un mono.
- 55        7. El anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo aislado es una IgG, preferentemente IgG1.
8. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el

- que el anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo comprende una cadena pesada variable de SEQ ID NO: 19 o 21.
9. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo comprende una cadena ligera variable que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, 25, 27, 29, 31 o 33.
10. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en (i) SEQ ID NO: 49 y 51; e (ii) una secuencia que tiene al menos el 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR de SEQ ID NO: 49 y 51.
11. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en (i) SEQ ID NO: 53, 55, 57, 59, 61 y 63; e (ii) una secuencia que tiene al menos el 80 por ciento de identidad de secuencia en las regiones CDR con las regiones CDR de SEQ ID NO: 53, 55, 57, 59, 61 y 63.
12. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53.
13. Un anticuerpo que tiene una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51 y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55, 57, 59, 61 o 63.
14. El fragmento funcional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un fragmento de anticuerpo Fab o scFv.
15. Una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo que está codificada por (i) una secuencia de ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 18 o 20, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la cadena complementaria de SEQ ID NO: 18 o 20, en la que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de un epítipo de MST1R.
16. Una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo que está codificada por (i) una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, o (ii) una secuencia de ácido nucleico que se hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la cadena complementaria de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, en la que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de un epítipo de MST1R.
17. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o un fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
18. Un ácido nucleico que codifica una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una secuencia de SEQ ID NO: 18 o 20 o (ii) un ácido nucleico que se hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la cadena complementaria de SEQ ID NO: 18 o 20, en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.
19. Un ácido nucleico que codifica una cadena ligera variable de un anticuerpo aislado o fragmento funcional del mismo, que comprende (i) una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 y 32 o (ii) un ácido nucleico que se hibrida en condiciones de alta rigurosidad con la cadena complementaria de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 22, 24, 26, 28, 30 y 32, en el que dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo es específico de un péptido parcial de MST1R, que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17.
20. Un vector que comprende el ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19.
21. Una célula aislada que comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 20, preferentemente en el que dicha célula es bacteriana o de mamífero.
22. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento de un trastorno o de una afección asociado con la presencia no deseada de MST1R, en la que el trastorno o la afección es un tumor maligno y/o una neoplasia maligna causados por la fosforilación de MST1R.
24. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en la que dicho trastorno o afección es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de piel, cáncer de páncreas, glioma, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de hígado o cáncer de estómago.

25. Un procedimiento para dirigirse a células MST1R positivas de una muestra celular, que comprende la etapa de poner en contacto dichas células MST1R positivas y un anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 5 26. El anticuerpo o fragmento funcional del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en terapia, en el que el anticuerpo o fragmento funcional del mismo se dirige a células MST1R positivas en un sujeto, que comprende poner en contacto dichas células MST1R positivas y dicho anticuerpo o fragmento funcional del mismo.
27. El anticuerpo humano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el anticuerpo humano es un anticuerpo humano sintético.
- 10 28. Un procedimiento *in vitro* para la producción de un anticuerpo usando el vector de la reivindicación 20.
29. Un procedimiento de producción de un anticuerpo cultivando la célula aislada de la reivindicación 21.

[Fig. 1]

FIG. 1





[Fig. 2B]

FIG. 2B

VLk3  
 MOR07692  
 MOR07923  
 MOR07924  
 MOR07925  
 MOR07926

Marco 3												CDR 3													
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	V	Y	Y	Y	C	X	X	X	X	X
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	Y	Y	Y	C	Q	Q	Q	Q	Q	X
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	Y	Y	Y	C	F	Q	Q	Q	Q	Y
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	Y	Y	Y	C	Q	Q	Q	Q	Q	Y
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	Y	Y	Y	C	L	Q	Q	Q	Q	Y
R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	S	G	S	F	A	T	Y	Y	Y	C	F	Q	Q	Q	Q	Y

VLl3  
 MOR07919

Marco 3												CDR 3																					
R	F	S	G	S	N	S	G	N	T	A	T	L	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	Y	C	X	X	X	X	
R	F	S	G	S	N	S	G	N	T	A	T	L	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	Y	C	X	X	X	X	
R	F	S	G	S	N	S	G	N	T	A	T	L	T	I	S	G	T	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	Y	C	Q	S	Y	D	K

VLk3  
 MOR07692  
 MOR07923  
 MOR07924  
 MOR07925  
 MOR07926

CDR 3			Marco 4												BsiWI																							
X	X	X	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T
N	P	L	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T
V	P	L	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T
N	P	L	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T
N	P	L	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T

VLl3  
 MOR07919

CDR 3			Marco 4												MscI																							
X	X	X	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q
T	F	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q
T	F	L	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	G	Q

[Fig. 3A]

FIG. 3A

CAGGTGCAATTGGTGAAAGCGGGGGCCCTGGTGCAACCGGGGGCAGCCTGCGTCTG  
AGCTGCGGGCCTCCGGATTTACCTTTAATTCCTTATTCCTATGTCTTGGGTGGCCAGCC  
CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGTGAGCTATATCTCTTCTCGTTCTAGCACTACCTATTAT  
GCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCCTGTAT  
CTGCAAAATGAACAGCCTGCGTGCGGPAAGATACGGCCGTTATTTATTTGGGGGGTGGTTAT  
TTTCATGGTATGGATTTATTGGGGCCAAAGGCCCTGTTGACCGTTAGCTCA

[Fig. 3B]

FIG. 3B

CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGGAAAGTGA AAAAACC GGGCGAAAGCC TGAAAATT  
AGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCCTTACTAATTAT TGGATTCTTGGGTGCGCCAGATG  
CCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCTTTATCTAT CCGGATGATAGCTATACCCGTTAT  
TCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTAT  
CTTCAATGGAGCAGCCTGAAGCGGAGCGGATACGGCCATGTATTA TTGGCGCGGTTTCTCT  
TATCGTCAATTATCTTGATATGGATGATCATTTGGGGCCCAAGGCCACCCCTGGGTGACGGTTAGC  
TCA



[Fig. 3C]

FIG. 3C

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYSMSWVRQAPGKGLEW

**CDR1**

VSYSSRSTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY

**CDR2**

YCARGYFHGMDYWGQGTLVTVSS

**CDR3**

[Fig. 3D]

FIG. 3D

QVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTNWISWVRQMPGKGLEW

CDR1

MGFIYPDDSYTRYSPSFQGQVTISADKSI STAYLQWSSL KASDTAMY

CDR2

YCARFSYRHYLDMDDEHWGQGTIVTVSS

CDR3

[Fig. 4A]

FIG. 4A

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCTGTCTCCGGGCGAAACGTGCGACC  
CTGAGCTGCAGAGCCAGCCAGTCTGTTTCTTTTGATTATCTGGGTGGTACCRCAGAA  
CCAGGTCNAGCACCGGCTATAATAATTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG  
GCGCGTTTATAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCAATTAGCAGCCTGGAA  
CCTGAAGACTTTGCGACTTATTAATTGCCAGCAGTATTATAATATGCCCTTATACCTTTGGC  
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAACGTACG

[Fig. 4B]

FIG. 4B

GATATCGAACTGACCCAGCCGCCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCCGGGTATC  
TCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTTCCTAAGTATGTTTCATTGGTACCAGCAAAACCCGGG  
CAGGCCCAGTCTTTGTGATTTATGGTGATAATAAGCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGC  
TTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGGACCCTGACCAATTAGCGGCATCAGGCGGAA  
GACGAAGCGGATTAATTATGCCCAGTCTTATGATGCTACTGAGTTTACTTATGTGTTTGGC  
GGCGGCACGAAGTTAACCCGTTCTTGGCCAG

[Fig. 4C]

**FIG. 4C**

GATATCGTGTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGCCCTGTCTCEGGGCGAACC GTGCGACC  
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTTCTTTGATTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAA  
CCAGGTC AAGCACCGCGTCTATAATTTATGCTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG  
GCGCGTTTTAGCGGETCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAA  
CCTGAAGACTTTGCGACCCTATTTATTGCTTTCAGTATCTTATTGTTCCCTTTTACCTTTGGC  
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAAACGTACG

[Fig. 4D]

FIG. 4D

GATATCGTGTGACCCAGAGCCCGGGACCCCTGAGCCCTGTCTCCGGGCGAACGTGCGACC  
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTCTTTTGTGATTAATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAA  
CCAGGTCAAGCACCGGCTCTAATAATTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG  
GCGGGTTTGTAGCGGCTCTGGATCGGGCAGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCCTGGAA  
CCTGAAGACTTTGGGACCTATATATGCCAGCAGTATAATAATCCTTTTACCTTTGGC  
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG

[Fig. 4E]

FIG. 4E

GATATCGTGTGACCCAGAGCCCGGCGACCCCTGAGCCCTGTCTCCGGGCGAAACGTGGGACC  
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTTCTTTTGAATTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAA  
CCAGGTCAAGCACCGCGTCTAATTAATTTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG  
GCGCGTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAA  
CCTGAAGACTTTGGGACCTATTATTGCCCTCAGTATTTTAATCCTCCTCATACCTTTGGC  
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG

[Fig. 4F]

**FIG. 4F**

GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGACCCCTGAGCCIGTCTCGGGCGAAACGTGCGACC  
CTGAGCTGCAGAGCGAGCCAGTCTGTTCCTTTTGATTTATCTGGGTTGGTACCAGCAGAAA  
CCAGGTCAAGCACCGCGTCTATTAAATTTATGGTGCTTCTAATCGTGCAACTGGGGTCCCG  
GCGCGTTTATAGCGGCTCTGGATCCGGCACGGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCCTGGAA  
CCTGAAGACTTTGCGACCTATTATTTGCTTTCAGGCTCTATTATGCTTTTACCTTTGGC  
CAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACG







[Fig. 41]

FIG. 41

DI VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF<sup>CDR1</sup>FDYLGWYQQKPKGQAPRLLIYGASNRAIG<sup>CDR2</sup>  
V<sup>CDR3</sup>PARFSGSGGTDFTLTIS<sup>CDR3</sup>SLPEPEDFATYYCFQY<sup>CDR3</sup>LYIVPPTFGQGT<sup>CDR3</sup>KVEIKRT

[Fig. 4J]

FIG. 4J

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSF~~SYL~~GWYQQKPKGQAPRLLIYGASNRAIG  
CDR2

VPARFSGSGGTDFLTISLSEPEDFATYYCQQYININPFTFGQGTKVEIKRT  
CDR3

[Fig. 4K]

FIG. 4K

DI VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSPFDYLGWYQQKPKGQAPRLLIYGASNRA TG  
CDR1  
V PARFSGSGGTDFTLTISSEPEDFATYYCLOVFNPPHTFGQGTKVEIKRT  
CDR3



[Fig. 5]

FIG. 5

1	Q	V	L	V	S	G	L	E	V	K	P	G	E	S	L	K	I	S	C	K	G	S	G	S	F	T	N	E	W	I	S	W	V	R	Q	M	E	G	K	G	L	E	W	M	G	F	I	P	D	D	S	Y	T	R	Y	S	P	S	F	Q	G	V	T	I	70
1	Q	V	L	V	S	G	G	L	V	Q	P	G	S	L	R	L	S	C	R	A	P	S	G	F	T	N	S	Y	S	M	S	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	S	I	S	S	R	S	S	T	T	I	A	D	S	V	R	E	R	I	I	70		
71	S	P	K	S	I	S	T	A	Y	L	Q	W	S	I	N	A	S	D	T	A	M	Y	C	A	R	F	S	Y	R	H	Y	L	D	M	D	H	W	S	Q	G	T	L	V	T	V	S	121																		
71	S	F	E	N	S	K	N	L	Y	L	Q	M	N	S	L	P	A	E	D	T	A	V	Y	C	A	R	G	I	-	E	H	G	M	-	D	I	N	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	117																		

[Fig. 6]

FIG. 6

1	D	I	E	L	T	Q	-	P	S	V	A	P	G	Q	T	A	R	I	S	C	-	S	G	D	S	L	G	S	K	M	V	H	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	V	L	I	Y	R	D	M	K	R	P	S	G	I	P	E	R	F	S	G	S	M	S	G	N				
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
1	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	F	D	Y	L	G	M	Y	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	N	R	A	T	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T
69	T	A	L	T	I	S	G	T	O	A	E	D	E	A	D	V	Y	C	Q	S	Y	D	A	T	E	F	T	V	F	G	G	T	R	L	T	V	L	G	Q																														
71	D	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	V	Y	C	Q	Q	Y	N	M	P	Y	T	-	-	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R																														
71	D	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	V	Y	C	Q	Y	L	I	V	P	P	T	-	-	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R																														
71	D	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	V	Y	C	Q	Q	Y	N	I	N	P	P	T	-	-	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R																													
71	D	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	V	Y	C	L	Q	Y	F	N	P	P	H	T	-	-	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R																													
71	D	F	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	T	V	Y	C	F	O	A	L	I	M	P	P	T	-	-	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R																													



[Fig. 7A]

FIG 7A

pmoBp<sup>2</sup>\_ig\_FOR  
 TAATAGACTACTATAGGG AGACCCAGCTGGCTAGGGC CACCATGAAACACTGATGCT TCTTCTCTCTGCTGGTGGCA GCTCCGACAGATGGTCTCTCTC  
 NKHLVFEILLVAAPRVLS-  
 101 COAGTGCATTTGGTTTCAGA GCGGCGGAGAGTGAHANA CCGGCGRAGCTTGAUAMT TAGCTGEMAGGTTCCGGAT ATTCTTTACTAATATATGG  
 BCDRI  
 OVDVQS GAEVXK PGE S L K T S C K O E G Y S P T M X W  
 COAGTGCATTTGGTTTCAGA GCGGCGGAGAGTGAHANA CCGGCGRAGCTTGAUAMT TAGCTGEMAGGTTCCGGAT ATTCTTTACTAATATATGG  
 I B H V R Q H P G K G L E W M G E I Y P D D S Y T R Y G P S P Q G Q  
 201 ATTTCTTGGTGGTGGCGGAT GCTTGGGAGAGTCTGGAGT GATGAGCTTTATCTATCCG GATGATAGCTATAGCCGTTA TTCCTCGAGCTTTCCGGCC  
 RCDRI  
 V T I S A D K S I S T A Y L Q W S S L K A S D T A M Y Y C A R F B -  
 301 AGGTACCAUTTAGCGCGMAT AAAGCATTAGCCGCCGTTA TTTTCANVGGAGAGGCTGA AAGCGGCCATAGCGCCGYS TATATVGGCGCGCTTTTTC  
 BCDRI  
 Y R Y L D M D D E W G Q G T L V T V S S A B T K G P S V F P L A  
 401 TTAGTGTCAITAGCTTGAATA TGGATGATGATGATGGGCGMA GGCACCCCTGGTGGAGGCTTAG CTCAGCCCTCCACCAAGGTC CATCTGCTTCCGCTGGCA  
 P S K S T S G O T A A L G C E V K D Y P E P F V T V S W N S G A L  
 501 GCTTCTCCANGAGCACTTC TGGGGCAGCGGCGCCCTGG GCTGCGCTGTGANGGACTAC TTCCCGAACCCTGTGAGGAT GTCGCGAGAACTCAGGATCCC  
 T S G G F E T F P A V L Q S S G L Y S L S B V V T V P S S B L G T Q  
 601 TGCACGCGCGGTGCACCC TTCCGCGCTGTCTACAGTTC CTGAGACTTACTCTCTCA GACGCGCTGGTACCGTCCC TCCAGAGCTTTGGGCAACCA  
 T Y I C M V N H K P S N T K V D K B V S P K S C D E T G T C F F C  
 701 GACCTACATCTGCMAGTGA ATCAGAGCGCGAGAACACC AAGGTGGACAGAGAGTTGA GCGCAAACTTGTGGANAAA CTCACACATGCCCCACCGTGC  
 P A B E L L G G P S V F L F P P K P K E D T L H I G R T P E V T C V V  
 801 CGAGCACTGTACTCTCTGG GGGACCGTCAAGTCTCTCT TCCCGCCANACCAGGAC ACCCTCAGACTTCCCGAC CCTGGAGTCCACATGCGTGG  
 V D V S H E D F N V K F N W Y V D G V S V B N A K T K P R E S Q T  
 901 TCGTGGAGCTGAGCGAGMA GACCTGAGGTCAAGTTCMA CTGGTAGGTGAGCGCGTGG AGTGTGCTAATGCCAGMCA AAGCTCGAGGAGGCGGTGA  
 N S T Y E V V S V L T V L B Q D W L N G K E T Y K C K V B H E A L P  
 1001 CAACAGCACTACCGGCTGG TCGAGCTTCTACCCCTCTG CACCGAGACTGCTGMAITGG CANGGTACAAATGCCANSG TCTCCNACAAAGCCCTCCCA  
 A F I E K T J S K A K G Q P R E S P Q V Y T L P P E R E E N I K W D V  
 1101 GCTCCCATGGGAAAACCAT CTCGAAAGCTAAGAGGACAG CCGAGAACCAAGGCTGTAC ACCCTGCCCCATCCCGGGA GCGAGTAGACCAAGAACCGGG  
 S L T C L V E G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E H N V X T T P P  
 1201 TCAGCCTGACCTGCTGGTC AAGGCTTCTATCCAGCGMA CATGCGGTGGAGTGGGAGA GCMATGGGCGCCCGGAGNAC AACTACAGAGCCAGCCCTCC  
 V L D F D G S F P L T S K L T V D K S E W Q G N V F S C S V H B  
 1301 GGTGCTGACTCCGACGGCT CCTTCTCTCTACAGGAGMS CTGACGCTGACGAGAGGAG GTCGCGAGCGGAGGAAAGTCTI TCTGATGCTCTGCTGATGCCAT  
 S A L E N B T T Q R S L S L S P G K  
 1401 GAGGCTCTGCACACCACTA CACGCGAGAGGCTCTCCG TGTCTCTGAGGAGGAGGAG GCGGTTTAAAGGGGTGGCAT CCGTGTAGACCCCTCCCGGAGT  
 1501 GCGTCTCTGGCCCTGAGAG TTGGCACTCCAGTGGCCAC AGGCTGTGTCT  
 pmoBp<sup>2</sup>\_ig\_REV

[Fig. 7B]

FIG. 7B

pMORP2\_19\_FOR  
 3 TAATACGACTACTATPAGG AGACCCAGCTGTGTAGGCG CACCAGAACACTGTGGT TCTTCCTCTCTCTGTGCGA GCTCCCGATAGGTCCTGTC  
 -----  
 M K H L W F F L L L V R A A P R W V L S  
 101 - Q V O L V E S G G S L V Q P G G S L R L S C A A B G P T F N S Y S  
 -----  
 HCDR1  
 CCAAGTGCNATTTGSRAA GCGCGCCGCGCTGATGCAA CCGGCGCACTGCTGCT GAGCTGCGGCGCTCGGAT TTACTTTAAATCTTATTTT  
 -----  
 M B N V H Q A P G X G L E W V B Y I S B E S B E I X Y A D B V K G R  
 201 ATGTTCTGGGTGCCAAGC CUCTGCAAGGACTCGAGT GBTGACCTATATCTTCT CGTTCTAGCACTACTATTATA TCGGATATCGTGAAGGCC  
 -----  
 HCDR2  
 - F T I E R D N S X N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G Y  
 301 GTTTTACCAATTTGACGTGAT AATTCGAAAAACCCCTGTA TCTCGAAATGAAAGCTGCG GTGCGGAGATAGCGGCTGG TATTTATGCGCGCTGTGTTA  
 -----  
 HCDR3  
 - F E G M D Y W G Q G T L V T V B S A S T X Q P S V F P L A P S S R  
 401 TTTTCATGTTGGATTAI GGGCCAAAGGCGCCAGGTS ACSGTAGCTCAGCTCCAC CAAGGCTCATCGSTCTTCC CCTTGGCACCCCTCTCCAG  
 -----  
 S T F Q G T A A L G C L V K D Y P P E B V T V S W N S G A L T S G Y  
 501 AGCACTCTGCGGACAGAC GACCCCTGCGCTGCTGCTGCA ASGACTACTTCCCGAACCG GTGACGTTGCTGTGGAACTC AGCGCCCTGACCCAGCGCC  
 -----  
 - H T F F A V L Q S S G L Y S L S S V V T V F S B S L G T Q E Y I C  
 601 TGCACACTTTCGCGCTGTC CTACAGTCTGAGACTTGA CTCCTCTGACAGCGGSEBA CGFTGCTCTGCGSACTTGG GCGACCCAGACTTACTGTCG  
 -----  
 - N V N E K P S N T K V D K R V S P K B C D E T H T C P P C P A P S  
 701 CBAAGTGAATCACAAGTCCA GCAACNCGAAGTGTGACAG AGAGTTGAGCCCAATCTTG TGCNAAACTCAGCAGATGCC CACCGTCCGACAGCCTGAA  
 -----  
 L L G G P S W F L P P E P K D T L M Y S R T P E V T C V V V D V S  
 801 CTGCTGGGCGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCGCCAAAC CUMGGACACCGCTCATGATC TCCCGCACCTGAGGTCAC ATCGCTGCTGTGTGACGTGA  
 -----  
 - H E D P E V K P N W Y V D G V B V H N A K T K P R B E Q Y N B I Y  
 901 GCCACGAGCCCTGAGCTC NAGTTCAACTGTTTACCTGGA CCGCTGTGAGGTTGCATATG CCAAGACAAAGCCGCTGAG GACCGTACAAACCCAGTA  
 -----  
 - R V V S V L T V L H Q D W L H G K E I K C K V S H K A L P A P I E  
 1001 CCGGCTGCTGACGCTGCTCA CCGTCTGACACCGAGACTG G TGMATGCGCAGGATGACMA GTGCGAAGGTTCTCCAAACNMG CCGTCCGAGCCGCTCCATCGAG  
 -----  
 K T I S K A E G Q P E S P Q V Y T L P S R E E N T R N Q V S L T C  
 1101 ABAACCTCTCCNANGGMA ACGGCGACCCCGABACAC ACCTGTACACCTTGGCCCCA TCCCGGAGGAGATGACCAA GNAACAGTTCAGCTGACCT  
 -----  
 - L V K G F Y P S D I A V E H S S R G Q Y E R N I K T I P P V L D S  
 1201 GCTTGGCTCAAMGGCTTCTAT CCGAGGACATGCGCGTGA GTGCGAGACATATGCGCAGC CCGGAGACACTACAGAGCC AGCGCTCCGCTGTCTGACTC  
 -----  
 - D G S F P L Y S K L I V D K S R F Q G N V F S C S V H E E A L B  
 1301 CGACGCTCTTCTTCTCTCT ACGGCAAGTCACTGCTGAC AAGCAGAGTGGCAGCAGG GAGCTCTCTCTCATGCTGCGG TGTGTCATATGCGCTGAC  
 -----  
 N H Y Y Q K S L S L S P G K  
 1401 AAGCACTACCGGAGMAG CCGTCTCCCTGCTCCCGGTA ANTGAGGCGCGCTTTAAAG GGTGGCACTCCCTGTGACCCG TCCCGATGCGCTCTCTGCG  
 -----  
 CCTGGAATTTGCCACTCCAG TCGCCACCAAGCTGTGCT  
 1501 -----  
 pMORP2\_19\_REV

[Fig. 8]

FIG. 8

```

pMORPH2_19_FOR
-----
1  TAAATAGACTCACTATAGGS  AGTCCACAGTGGCTAGCGC  CACCATGCTGGGCTTGC  TACTCTCAGCTCCTACT  CAGGCCACAGGATCTGCGC
                                     M A W A L L L L L T L L T Q G T G S W A
-----
      BcoRV
-----
101  TGTATATCGAACTGACCCAGC  CGCTTCAGTGGCGTTGCA  CAGGTCCAGACCGCGTAT  CTCTGTAGCGCGATTC  TTGGTTCTAGTATGTTGAT
                                     L C D R 1
      D T B L T Q P P S V S V A P G Q T A R I S C S G D B L G S E Y V E
101  TGTATATCGAACTGACCCAGC  CGCTTCAGTGGCGTTGCA  CAGGTCCAGACCGCGTAT  CTCTGTAGCGCGATTC  TTGGTTCTAGTATGTTGAT
                                     L C D R 1
201  W Y Q Q Q K P G Q A P V L V I Y R D N E R P B G I P E E F E G S N S G
      TGGTACCACGAAACCGG  GCAGGCGCAGTCTTGGA  TTTATCGTGTAAATAAGCGT  CCTCAGGCAATCCCGAAG  CTTTAGCGGATCCAAAGCG
                                     L C D R 2
301  N T A T L T I S G T Q A E D E A D Y Y C Q S Y D A T E P T Y V E G
      GCAACACCGGACCTGACC  ATTAGGGCACTCAGCGGA  AGAGGAGGGGATTTATT  GCAATCTTATGATGCTACT  GAGTTTACTTAAATGTTGG
                                     L C D R 3
-----
      HpaI
-----
401  G G T K L T V L G Q P K A A P E V T L F F P S S E S L Q A W K A T
      CGGCGCAGSNAGTTAACG  TCTTAGTCCAGCCAGGCI  GACCCCTGGTCACTCCTE  CCGGCCCTCCTGAGGAGC  TTCAGGCCACAGAGGCCACA
501  L V C L I S D P Y P G A V T V A W K A D S S P V K A G V E T T P E
      CTGATGTGTCATATAGTA  CTTCTACCCGAGGAGCGTGA  CAGTGGCTGAGAGGCAGAT  AGAGGCCCTCAAGGCGGG  AGTGGAGACCCACACCCCT
601  E Q S W N K Y A A S S Y L S L T P S Q W K S H R S Y S C Q V T H E
      CCAAACAGACACACACAG  TACCGGCCAGGACTATCT  GAGCTGACCCCTGAGCAGT  GSNAGTCCACAGAGACTAC  AGCTGCCAGGTCAAGCATA
701  G S T V B K T V A P T E C B
      AGGGAGCACCGTGGAGAGA  CAGTGGCCCTACAGAAATGT  TCATAGGCGCCGTTTAAAC  GGTGTGATCCCTGTGACCC  GTCCCGAGTGCCTTCTCTGG
801  CCTCGAATGTGCCACTCCA  GTGCCACACAGCTTGTCTT
-----
pMORPH2_19_REV 100.0%

```

[Fig. 9A]

FIG. 9A

```

pMORF#2_Ig_F08
-----
1  TATATGACTACTATAGGG AGACCCAAAGCTGGCTAGGCG CACCATGGTGTTCAGACCC AGGCTTCATTTCTCTGTG CTTGGATCTCTGGTGCCTA
      N V L Q T Q V F I S L L L K I S G A Y
-----
101  CGGGATATGTCGTGACCC AGACCCGGGACCTGAGC CTGCTCGGGCGAAGTGC GACCTGAGCTGCAGGCGA GCGAGTCTGCTCTTGTGAT
      LCDR1
      G D I V L T Q S P A T L S L S P Q B R A T L S C E A S Q B V S F D
-----
201  TATCTGGTGGTACCAGCA GMAACCGGTCAAGCACCGC GTCTATTAAATTATGAGTCT TCTAATCGTGCACCTGGGGI CCGGGCGGCTTTAGGCGCT
      LCDR2
      Y L G W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S M R A T G V P A R F S G S
-----
301  CTGGATCCGGCAGCGATTTT ACCCTGACCTTAGGJGCTT GMAACCTGMAEACTTAGCGA CTATTATTGCCAGCAGTAT TATAATATGCTTATACCTT
      LCDR3
      G S G T D F T L T I S S L B P E D F A T Y Y C Q Q Y E H M P E T F
-----
401  TGCCCGGTAGCGAAGTTC AAATTAAAGCTAGCGTGGCT GCACCACTGCTTCACTT CCGGCCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGDACTGCCTCTT
      BSIKI
      G Q G T K V S I K R T V A A P B V F I F P S D E Q L K S D T A S
-----
501  GTTGTGCTCTGTAATAA CTCTATCCACAGAGGCCA AAGTACAGTGGMAGTGGJAT AACGCCCTCCAAATCGGATNA CTCCAGAGAGTGTCAAG
      V V C L L N N P Y F R B A R V Q W E V D N A L Q B G N S Q B S V T E
-----
601  AGCAGGALNGCAGGRCAGC ACCTACACCTTCAGCGAGCAC CCTGACGCTGAGCGMAGCG ACTACGGRACACMAGTC TAGCCTCGGAGGTCAACCA
      Q D S K D S T Y S L S T L Y L E K A D Y E K B K V Y A C E V T B
-----
701  TCAGGBCCTGAGCTCCGCGS TCACAAAGACTTCACACAGS GAGAGTGTTAGGGCCCGT ITAAAGGGTGTGCAATCCCTG TGACCCCTCCCGGTCGCTC
      Q G L B S P V T K S F N R G E C *
-----
801  TCCTGGCCCTGCAAGTTGEC ACTCCAGTCCACCAACCTT TGTGCTT
      pMORF#2_Ig_REV
-----

```

[Fig. 9B]

FIG. 9B

```

pMORPH2_Ig_FOR
-----
1  TAATACGACTCACTATAGG AGACCCAGCTGGCTAGCG CACCATGGTGTGACAGCC AGSTCTCATTTCTCTGTG CTCGATCTCTGTGCTA
      M V L Q T Q V F I S L L L N J S G A Y
-----
101 CGGGATATGGTGTGCC AGAGCCCGGACCTTGAGC CTGTCTCGGGGACAGTGC GACCTGAGCTGAGAGGGA GGCAGTCTTTTCTTTTGAT
      LCDR1
      - G D I V L T Q G P A T L B L S P G E R A T L S C R M S Q S V S F D
      CGGGATATGGTGTGCC AGAGCCCGGACCTTGAGC CTGTCTCGGGGACAGTGC GACCTGAGCTGAGAGGGA GGCAGTCTTTTCTTTTGAT
      LCDR2
201 Y L G N Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S N E A T G V P A R F S G E
      LCDR3
      - G S G T D F T L T I S S L E F E D P A T Y Y C F Q Y L I V P E I F
      CTGGATCCGACCGATTTT ACCCTGACCTTNGCAGCTT GMACTGAGACTTGGGA CCTATATGCTTCAGAT CITATGTTCCTTTACCTT
      SeiWi
401 - G Q G T R V E I K E T V A A P S V F I F P P S D B Q L E S G T A S
      TGGCAGGGTACGMAAGTTC AATTAACCTACCTGGCT GCACCATCTGTCTCATCTT CCGCCATCTGTAGAGCACT TGAATCTGGAAGTGCCTCT
501 V V C L L N N F F P R E A K V Q N K V D N A L Q S O M S Q S S V T E
      GTTGTGTCCTCTGATTA CTTCATCCAGAGAGCCCA AAGTACAGTGGMAGTGGAT AACGCTCCCAATCGGTAA CTCGAGGAGAGTGCACAG
601 - Q D S K D E T Y S L S S T L T L S K A D Y E K E R V Y A C E V T S
      ACCGGAACGCMAGGACAGC ACCTACAGCTCAGCAGC CCTGACCTCTGCGAAGCAG ACTACGGAGAACACNANGTC TAGCCCTGCCAAGTCAACCA
701 - Q Q L E S P V F F S F N R O E C
      TCAGGCTGAGCTGGCCG TCACAGAGAGCTTCACACAGG GAGAGAGTGTAGGSDCCCGI TTRAACGGGTGCATCCCG TBAACCCCTCCACAGTGCCTC
801 TCCTGGCCCTGGNATGCC ACTCGMTGCCACAGCTTGTCTCT
-----
pMORPH2_Ig_REV

```

[Fig. 9C]

FIG. 9C

```

PMORPH2_I9_FOR
-----
1  TAAATAGACTACTATAGGG AGACCCAAAGCTGGTAGGCG CACATAGGATGGGACCC AGTCTTCATTTCTCTGTG CTCGGATCTGTGTGCTA
      M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y -
-----
101  CGGGATATCGTGTGACC AGAGCCGGGACCCGACG CTCTCTCGGGGACGTCG CTTCTCTCGGGACGTCG GACCGTAGCTGACAGCGA GCCAGTCTGTCTTTTGGAT
      LCDR1
      Q D I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L E C R A E Q S V S F D
-----
201  Y L E W Y D Q K F G Q R P R L D I Y G A S H R R A T O V P A R F S G S -
      LCDR2
      T A T C T G G T T G G T A C C G C A G A A G A A C C G C G C G T C T A T T A T T A T T A T T G T G T C T T C I A T T C G T C A C T G G G G T C C C G G G G G G T T T T A G C G G C T
      G S G T D F T L T I S S I K P E D F A T Y V C Q Q Y N I H P Y I F
-----
301  CTGAGCCCGCACGGATTT ACCCTGACCCATTCAGCCCT GGRACCTGAGACTTTGGCA CCTATTATTCGCGAGGAT ATATTAATCCCTTTTACTCT
      LCDR3
      G Q G T K V B I K R T V A A F S V F I F P P S D E Q L K S G T A S
-----
401  TGGCCAGGTTACGAAGTTG AATTTAAAGTACGGTGGCT GCACCTCTGCTTCATCTT CCGGCAATCGATGACCGCT TGAATACTGGNACTGCTCT
      V V C L L N W F Y P K E A K V Q W K V D W A L Q S G N S Q E S V T E
-----
501  GTTGTGTCCCTGCTGAAATA CTTCATCCGACAGAGGCCA AATPACATGGANGTGGNT AACCCCTCCAAATGGGTAA CTCGCGAGAGATGTCACAG
      Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E E K V Y A C E V T R
-----
601  AGCAGGACAGGAGGACGC ACCTACAGCCCTCAGCAGCAG CCTGAGGCTGASCAGAGCAG ACTAGGAGACACACACAGATC TACCGCTGCGAGATCACCCA
      * Q G L S S E V T K S F W R G E C *
-----
701  TCAGGCGCTGAGCTGCGCCG TCACAAAGNGCTTCALCAGG GAGAGTGTTAGGGGCCCT ITAAAGCGGTGGCAI CCGTGTG TUBCCCTGCCCGAGTGCCTC
-----
801  TCTGCGCCCTGGNAGTTGCC ACTCGAGTTCGCGAGCCT TBTCTT
-----
PMORPH2_I9_REV
-----

```

[Fig. 9D]

FIG. 9D

pMORPH<sup>#2</sup>\_I9\_FOR  
 1 TNAATAGACTCACTATAGGG AGACCCAGCTGGCTAGGC CACCATGGTGTGCAGACCC AGCTCTTCATTTCTGTTGG CTCGGAATCTGTGGCCTA  
 M V L Q T Q V F T S L L L W I E G A F  
 -----  
 EcoRV  
 - G D I V L T Q S P A T L S L S P G R R A T L S C R A S Q S V S P D LCDR1  
 101 CCGGATATGTTCTGACCC AGAGCCCGCCACCTGAGC CTGTCTCCGGGAGACTGC GACCTGAGCTGCAGGCGA GCCAGTCTGTTCTTTGGAT  
 Y L Q W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S H R A T G V P A R F S G S  
 TATCTGGTGTGATACAGCA GMAACCGAGTCAAGCACCGC GTCTATTATTATGAGTCT TCTAATGGTGCACAGGGGT CCGGCGCCCTTTTAGCGGCT  
 LCDR2  
 201 Y L Q W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S H R A T G V P A R F S G S  
 TATCTGGTGTGATACAGCA GMAACCGAGTCAAGCACCGC GTCTATTATTATGAGTCT TCTAATGGTGCACAGGGGT CCGGCGCCCTTTTAGCGGCT  
 LCDR3  
 301 CTGGATCCCGCACGATTTT ACCCTBACCATTAGCAGCT GBAACCTBAGACTTTGGGA CCTATTATGCCCTTCAGTAT TTTAATCTCCCTCATACCTT  
 G S G T D P T L T I S S L S F E D F A T Y Y C L Q Y F N P E T P  
 -----  
 BsiWI  
 401 TGCCGAGGTACGAAAGTTG AAATTAAAGTAGGTTGGCT CCACCATCTGTCTTCATCTT CCGGCATCTGATGAGCAGT TGAATCTGGAACTGCCCTT  
 - G Q G T K V S T R R T V A A P S V F T F P F S D B Q L X S G T A S  
 501 V V C L L N N F Y P R E A E V Q W K V D N A L Q B Q N S Q E S V T R  
 GTTGTGCTGCTGAAATAA CTTCTATCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAAGTGGAT AAGCCCTCCCAATCGGATAA CTCGCCGGAGAGTGTCAAG  
 - Q D S K D S T T S L S S T L T L S E A D Y E K E K T F A C E V T R  
 601 AGCAGGACAGCAAGGCAGC AACTACAGCTCAGCAGCAG CCTGACCTBAGCAAGTAG ACTACAGAAACACAAAGTC TAGCCCTGCGAAATCACCCCA  
 - Q G L S S P V T E S F N R G E C \*  
 701 TCAGGCGCTGAGCTGGCCCG TCACAAAGAGCTTCACAGG GAGAGATGTTAGGGGCGCCST TTAAAGGGTGGCATCCCTG TBAACCTCTCCCTAGTGCCTC  
 801 TCTGGCCCTGGAAAGTTGCC ACTCCAGTGGCCACCGCCT TGTGCT  
 pMORPH<sup>#2</sup>\_I9\_REV

[Fig. 9E]

FIG. 9E

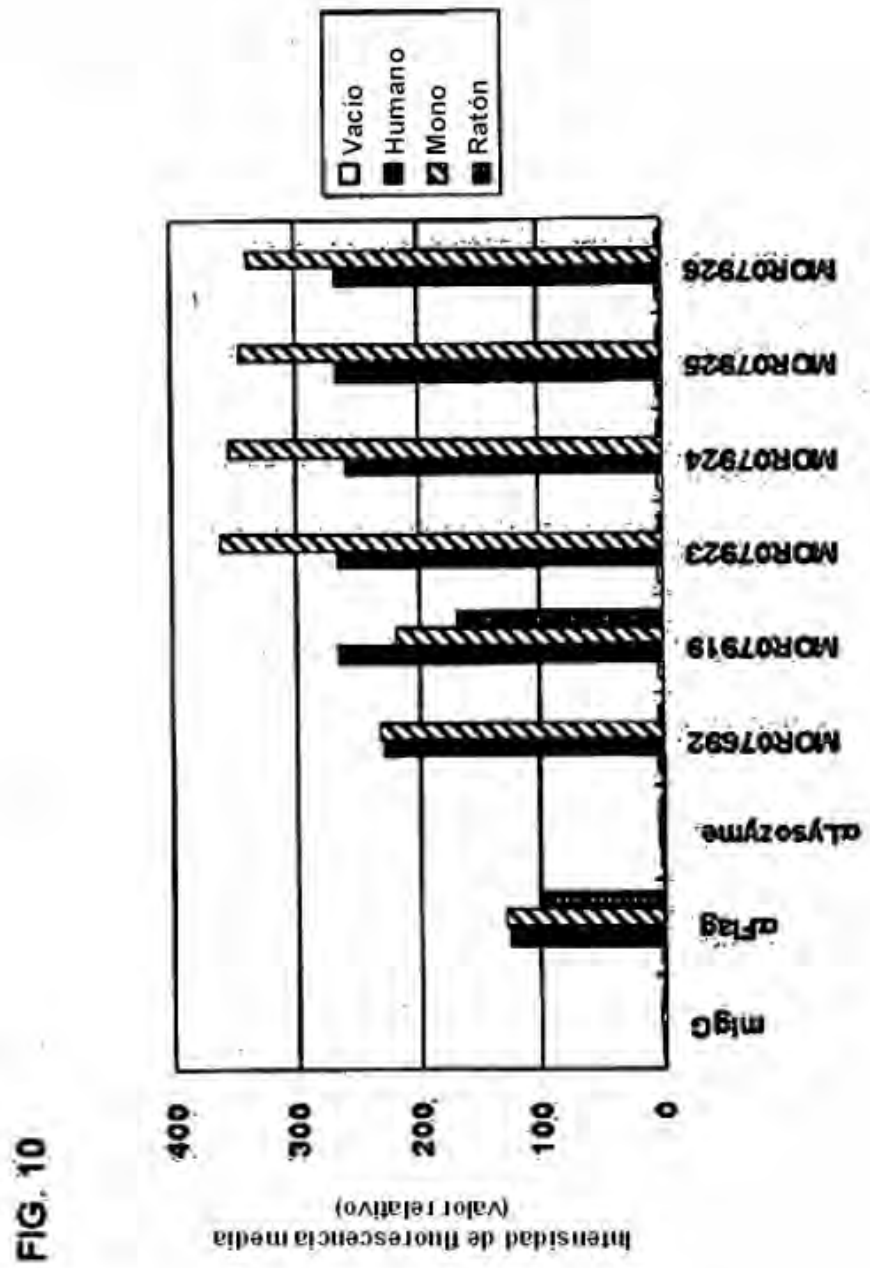
```

pmorp#2_lq_for
-----
1  TAATACGACTCACTATAGG- AGACCCAAAGTCGCTAGCCG CACCTGATGTTGCGACCC AGCTTCATTCCTGCTGTTG CTCGGAATCTCAGGCGCTA
      M V L Q T D V F I S L L L M I S G A Y
-----
      EcoRV
      LCDL1
      LCDR1
201  Y L G W Y Q Q K P G Q K P R L L I I Y G A S R R A I G V P A R Y S G S
      T A I T G S G T I G G T A C C G C A G M A C C A G G T C A G C A C C G C G T C T A T T A A T T A T G T G C T T C T A A T G I G C A C T G G G T C C C G G C G C T T T A G C G G C T
      LCDR2
      LCDR3
301  G S G T D F T L T I S S L E P E D P A T Y Y C P Q A L I M P Y T P
      C T G G A T C G G C A C G A T T T A C C T G A C C A T T A G C G G C T G G A C C T G A G A C T T T G G A C C T A T T A T G C T T T C A G G C T C T A T T A T G C T T T A C C T T
-----
      B61WI
401  G Q G T K V E I K R T V A A P S V F I F P S D S Q L K S G T A S
      T G G C A G S T A C G A A G T T G A A T T A A A G T A C G T G G C T G C A C C A T C T G T C T C A T C T C C G G C A T T C G A T G A G C A G T T G A A T C T G A C T G C C T C T
501  V V C D L W N P Y P E E A R V D W K V D F A L O S G N S Q E S V T E
      G T T G T G C C T G C T G A A T A A C T T A T C C C A G A G G G C C A A A G L A C A G T G A A G G T G G A T A A G C C C T C C A M C G G T A A E T C C A G G A G A G T C A C A G
      Q D S K D S T S L S T L T L S K A D Y E K E R V Y A C E V T W
601  A G C A G A G C A G G A C A C C A C C A C A G C C T A C A G C C T A G C A G A C A C A C A G C A C T A C C A G A A C A C A A G A G T A C A C C T G C C A G T C A C C A
      Q Q L S S P V T K S F F R G E C +
701  T C A G G C C T G A G C T G C C C G T C A C A A G A G C T T C A C A G G G G A G T G T D A G G G G C C C H I T A A A G G G T G G C A T C C C C G T B A C C C C T C C C A G T G C C T C
801  T C T G G C C C T G A A G T T R C C A C T C C A G T G C C C A C A G C T T G T C C T
-----
pmorp#2_lq_rev
-----

```



[Fig. 10]



[Fig. 11]

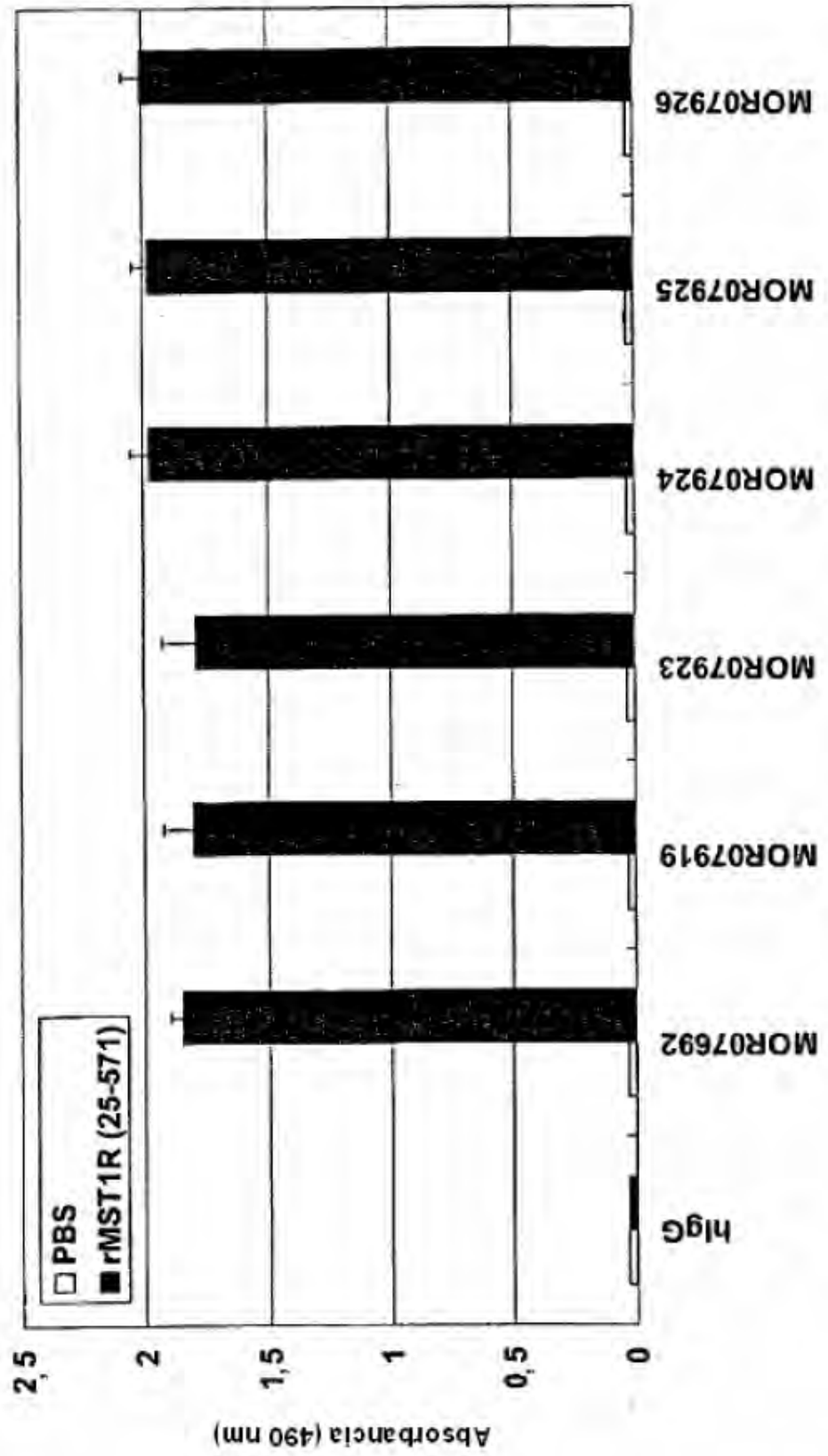
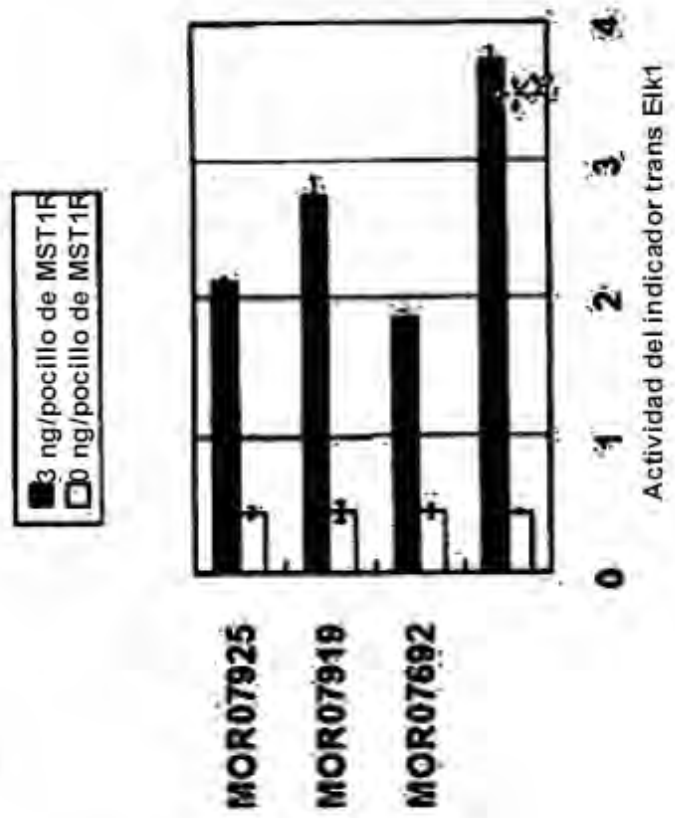


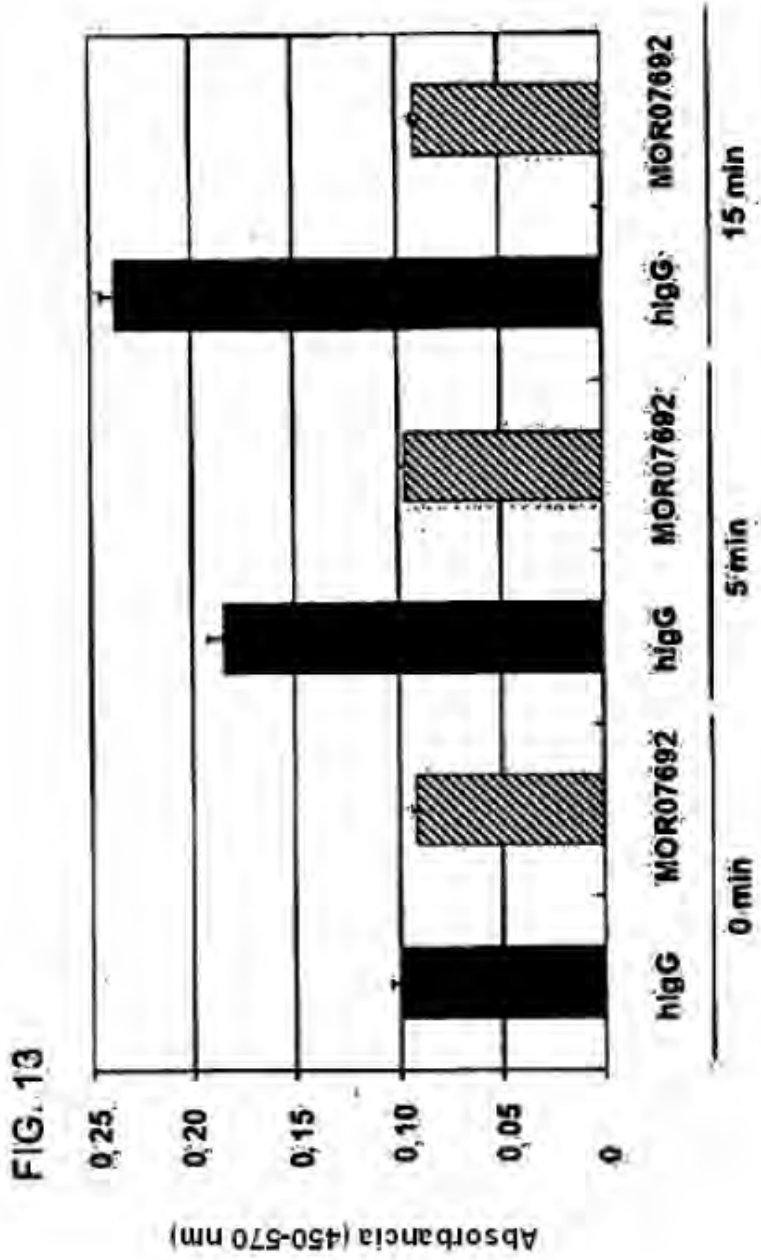
FIG. 11

[Fig. 12]

FIG. 12

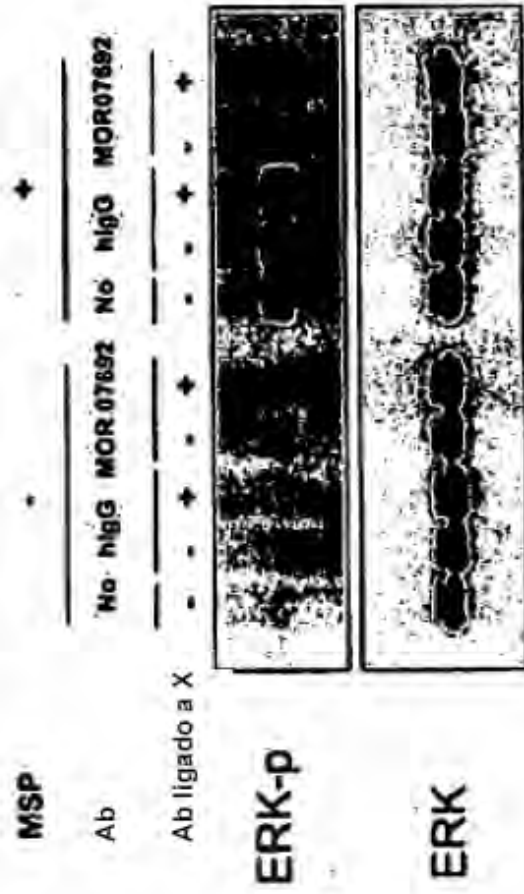


[Fig. 13]

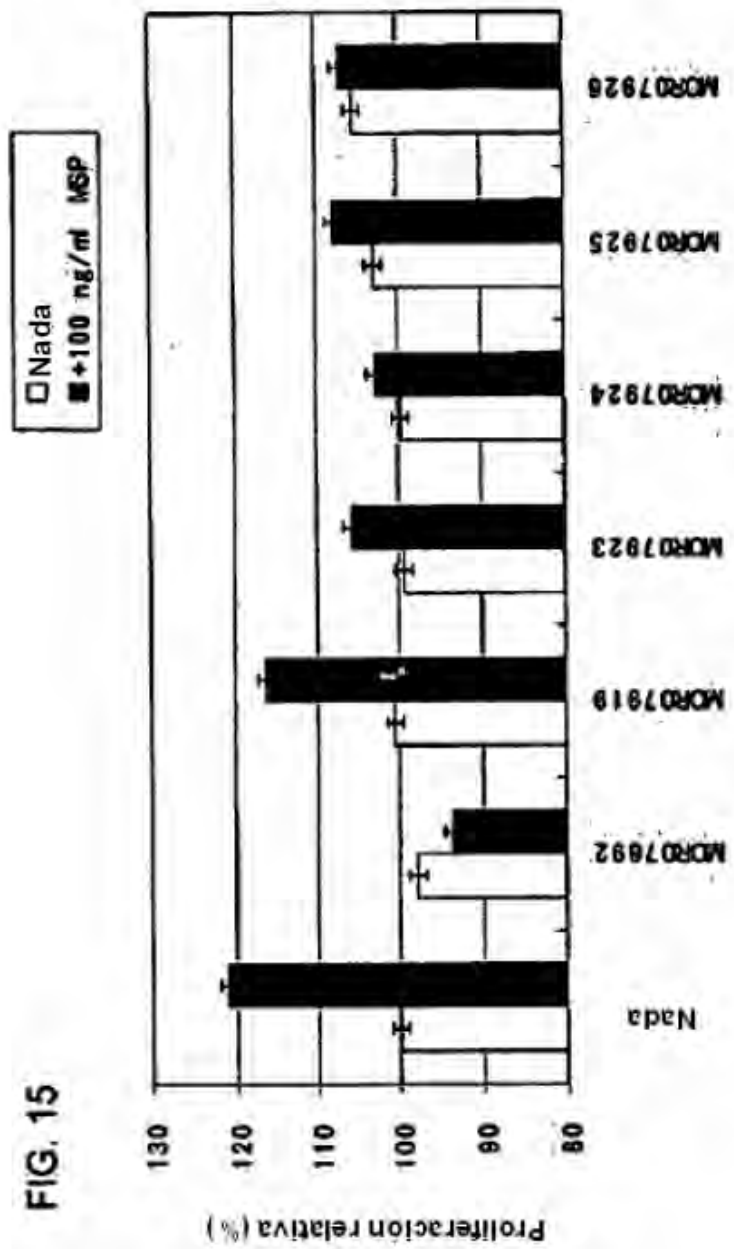


[Fig. 14]

FIG. 14



[Fig. 15]



[Fig. 16]

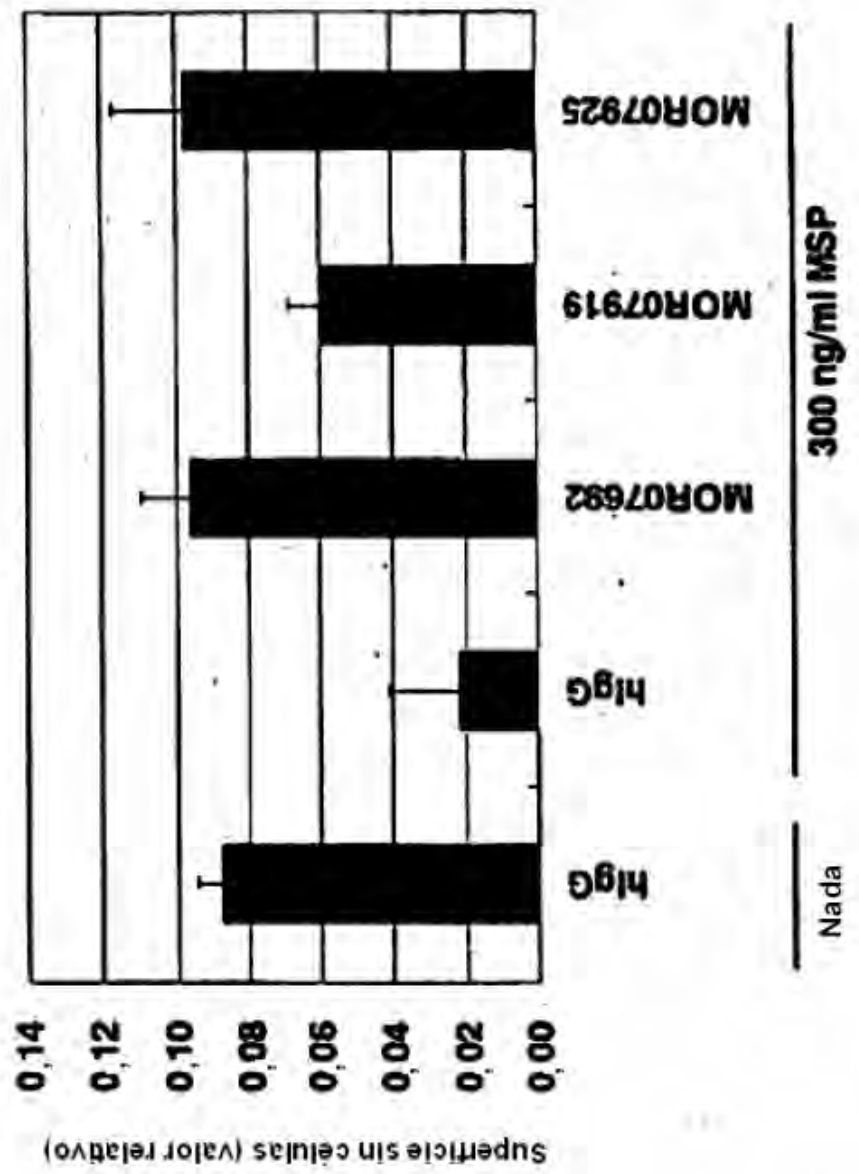


FIG. 16.

[Fig. 17]

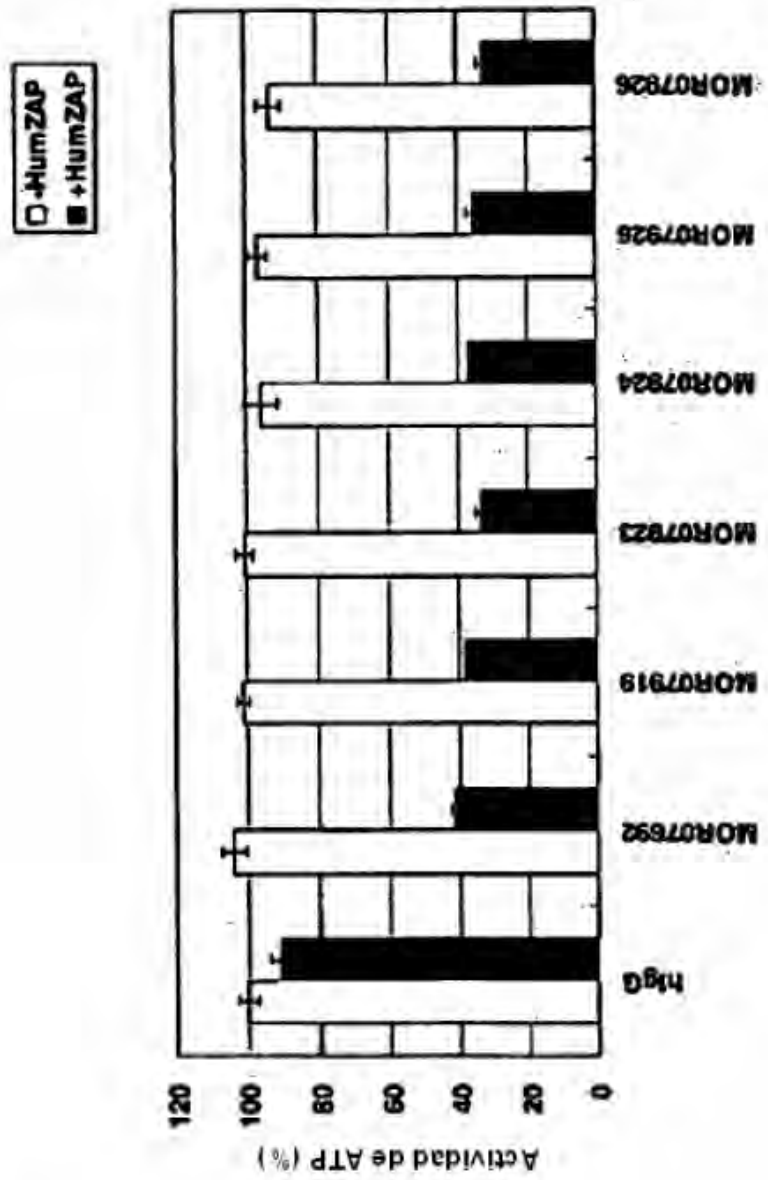


FIG. 17.