(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 585 480**

(51) Int. CI.:

C12N 15/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08857126 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2236604**

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

(30) Prioridad:

05.12.2007 JP 2007315143
26.09.2008 JP 2008247425

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2016

(73) Titular/es:

CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1 Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP

(72) Inventor/es:

KURAMOCHI, TAICHI;
KASUTANI, KEIKO;
OHYAMA, SOUHEI;
TSUNODA, HIROYUKI;
IGAWA, TOMOYUKI;
TACHIBANA, TATSUHIKO;
SHIRAIWA, HIROTAKE y
ESAKI, KEIKO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpo anti-NR10 y uso del mismo

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

Muchas citocinas se conocen como factores humorales implicados en el crecimiento y la diferenciación de diversos tipos de células, o en la activación de las funciones de las células maduras diferenciadas. Las células estimuladas con citocinas producen diferentes tipos de citocinas, y de ese modo se forman redes de múltiples citocinas en el organismo. La homeostasis biológica se mantiene mediante un equilibrio delicado de la regulación mutua entre las citocinas de estas redes. Se cree que muchas enfermedades inflamatorias son el resultado de un defecto de tales redes de citocinas. Así, la terapia anti-citocinas basada en anticuerpos monoclonales está atrayendo mucha atención. Por ejemplo, se ha demostrado que los anticuerpos anti-TNF y los anticuerpos anti-receptor de IL-6 son muy eficaces clínicamente. Por otra parte, hay muchos ejemplos de fallos en los que no se produjeron efectos terapéuticos cuando se bloqueó solamente una única citocina, tal como IL-4, debido a la activación de rutas compensadoras en condiciones patológicas reales.

En el Documento no de Patente 2 se describió un nuevo receptor de citocinas. Los presentes inventores han conseguido aislar el nuevo receptor de citocinas NR10, que fue sumamente homólogo a gp130, un receptor para la transducción de señales de IL-6 (Documento de Patente 1). NR10 forma un heterodímero con el receptor de oncoestatina M (OSMR) y funciona como receptor de IL-31 (Documento no de Patente 1). Con respecto a IL-31, se ha informado que los ratones transgénicos que sobreexpresan IL-31 desarrollan espontáneamente dermatitis prurítica (Documento de Patente 2; y Documento no de Patente 3).

Los anticuerpos anti-NR10 se han descrito en la técnica anterior (Documento de Patente 3). Además, se ha propuesto usar anticuerpos anti-NR10 como agente terapéutico para tratar enfermedades tales como dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, reacciones alérgicas inducidas por fármacos, virus dermotrópicos y pruritis asociada a virus, vitíligo, linfoma de células T cutáneo, alopecia areata, rosácea, acné vulgar, prurigo nodularis, y pénfigo ampolloso (Documento de Patente 4; Documento de Patente 5; y Documento de Patente 6). Los anticuerpos que se unen a NR10 e inhiben la unión entre NR10 e IL-31 pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Para el uso clínico, es necesario que los anticuerpos anti-NR10 tengan una baja inmunogenicidad. Además, para conseguir efectos terapéuticos elevados, se desean anticuerpos con una actividad intensa de unión o neutralizante hacia NR10.

Los documentos de la técnica anterior de la presente invención se describen a continuación.

Documento de Patente 1: WO00/75314

Documento de Patente 2: WO03/060090

Documento de Patente 3: US 2003/0215838 A1

Documento de Patente 4: WO 2007/142325 A1

Documento de Patente 5: WO 2006/088855 A1

Documento de Patente 6: US 2006/0182743 A1

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

Documento no de Patente 2: GPL, a novel cytokine receptor related to GP130 and leukemia inhibitory factor receptor., The Journal of Biological Chemistry. 2003; 278(50): 49850-49859

Documento no de Patente 3: Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice., Nature Immunology. Jul. de 2004; 5(7): 752-760.

[Problemas a resolver]

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

[Medios para resolver los problemas]

La invención se refiere a las realizaciones como se definen en las reivindicaciones. Un aspecto de la invención se refiere a un anticuerpo anti-NR10/IL-31RA neutralizante que reconoce la región de aminoácidos entre las posiciones 21 y 120 de la secuencia de aminoácidos de NR10/IL-31RA humano de SEQ ID Nº: 76, en el que el anticuerpo

comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 12 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 16. Otro aspecto de la invención se refiere a un anticuerpo anti-NR10/IL-31RA neutralizante que reconoce la región de aminoácidos entre las posiciones 21 y 120 de la secuencia de aminoácidos de NR10/IL-31RA humano de SEQ ID Nº: 76, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11, y una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15. La invención también se refiere a un anticuerpo anti-NR-10/IL-31RA neutralizante que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo como se definió anteriormente. Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo como se describió anteriormente. Un aspecto adicional de la invención se refiere a dicha composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios especializados para alcanzar el objetivo descrito anteriormente. Los presentes inventores consiguieron obtener anticuerpos anti-NR10 que tuvieron una actividad neutralizante eficaz hacia NR10. Además, los presentes inventores consiguieron humanizar los anticuerpos a la vez que se mantenía su actividad. Los presentes inventores también produjeron con éxito anticuerpos con una farmacocinética mejorada, una actividad incrementada de unión al antígeno, una estabilidad mejorada, y/o un riesgo reducido de inmunogenicidad. Estos anticuerpos son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias.

La presente descripción se refiere a anticuerpos anti-NR10, y a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-NR10. De manera más específica, la presente descripción incluye:

[1] un anticuerpo que reconoce el dominio 1 de NR10;

[2] el anticuerpo de [1], que tiene una actividad neutralizante;

[3] el anticuerpo de [1] o [2], que es un anticuerpo humanizado;

[4] un anticuerpo anti-NR10 que es cualquiera de:

(1) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 1, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 2, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 3;

(2) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 4;

(3) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 5, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 6, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 7;

(4) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 8;

(5) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (1) y la región variable de la cadena ligera de (3);

(6) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (2) y la región variable de la cadena ligera de (4);

(7) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (1) a (6), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (1) a (6); y

(8) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (7);

[5] un anticuerpo anti-NR10 que es cualquiera de:

(1) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11;

(2) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 12;

(3) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15;

(4) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 16;

(5) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (1) y la región variable de la cadena ligera de (3);

(6) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (2) y la región variable de la cadena ligera de (4);

(7) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (1) a (6), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (1) a (6); y

(8) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (7);

[6] un anticuerpo anti-NR10 que es cualquiera de:

(1) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 17, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 18, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 19;

(2) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 20;

(3) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 21, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 22, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 23;

(4) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 24;

(5) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (1) y la región variable de la cadena ligera de (3);

(6) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (2) y la región variable de la cadena ligera de (4);

(7) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (1) a (6), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (1) a (6); y

(8) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (7);

[7] un anticuerpo anti-NR10 que es cualquiera de:

(1) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 25, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 26, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 27;

(2) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 28;

(3) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 29, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 30, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 31;

(4) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 32;

(5) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (1) y la región variable de la cadena ligera de (3);

(6) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (2) y la región variable de la cadena ligera de (4);

(7) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (1) a (6), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (1) a (6); y

(8) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (7);

[8] un anticuerpo o región variable de un anticuerpo que es cualquiera de:

(1) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 196, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 11 (H17);

(2) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 176, una CDR2 de SEQ ID

Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 11 (H19);

(3) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 196, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H28, H42);

(4) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H30, H44);

(5) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 176, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H34, H46);

(6) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 de SEQ ID Nº: 198, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H57, H78);

(7) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 176, una CDR2 de SEQ ID Nº: 198, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H71, H92);

(8) una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 de SEQ ID Nº: 199, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H97, H98);

(9) una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 200, una CDR2 de SEQ ID Nº: 170, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 193 (L11);

(10) una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 201, una CDR2 de SEQ ID Nº: 170, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 193 (L12);

(11) una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 202, una CDR2 de SEQ ID Nº: 170, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 193 (L17);

(12) una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 de SEQ ID Nº: 203, una CDR2 de SEQ ID Nº: 170, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 193 (L50);

(13) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (3) y la región variable de la cadena ligera de (11);

(14) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (4) y la región variable de la cadena ligera de (11);

(15) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (5) y la región variable de la cadena ligera de (11);

(16) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (6) y la región variable de la cadena ligera de (11);

(17) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (7) y la región variable de la cadena ligera de (11);

(18) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (8) y la región variable de la cadena ligera de (12);

(19) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (13) a (18), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (13) a (18); y

(20) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (13) a (18);

[9] un anticuerpo o región variable de un anticuerpo que es cualquiera de:

(1) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 204 (H17);

(2) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 205 (H19);

(3) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 206 (H28);

(4) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 207 (H30);

(5) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 208 (H34),

(6) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 209 (H42);

(7) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 210 (H44);

(8) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 211 (H46);

(9) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 212 (H57);

(10) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 213 (H71);

(11) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 214 (H78);

(12) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 215 (H92);

(13) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 216 (H97);

(14) una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 217 (H98);

(15) una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 218 (L11);

(16) una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 219 (L12);

(17) una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 220 (L17);

(18) una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 221 (L50);

(19) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (3) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H28L17);

(20) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (4) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H30L17);

(21) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (5) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H34L17);

(22) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (6) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H42L17);

(23) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (7) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H44L17);

(24) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (8) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H46L17);

(25) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (9) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H57L17);

(26) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (10) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H71L17);

(27) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (11) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H78L17);

(28) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (12) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H92L17);

(29) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (13) y la región variable de la cadena ligera de (18) (H97L50);

(30) un anticuerpo que comprende la región variable de la cadena pesada de (14) y la región variable de la cadena ligera de (18) (H98L50),

(31) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (19) a (30), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (19) a (30); y

(32) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (19) a (30);

[10] el anticuerpo anti-NR10 de cualquiera de [4] a [9], que es un anticuerpo humanizado;

[11] un anticuerpo, cadena pesada de anticuerpo, o cadena ligera de anticuerpo, que es cualquiera de:

(1) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 222 (H17);

(2) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 223 (H19);

(3) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 224 (H28);

(4) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 225 (H30);

(5) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 226 (H34);

(6) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 227 (H42);

(7) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 228 (H44);

(8) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 229 (H46);

(9) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 230 (H57);

(10) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 231 (H71);

(11) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 232 (H78);

(12) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 233 (H92);

(13) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 234 (H97);

(14) una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 235 (H98);

(15) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 236 (L11);

(16) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 237 (L12);

(17) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 238 (L17);

(18) una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 239 (L50);

(19) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (3) y la cadena ligera de (17) (H28L17);

(20) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (4) y la cadena ligera de (17) (H30L17);

(21) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (5) y la cadena ligera de (17) (H34L17);

(22) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (6) y la cadena ligera de (17) (H42L17);

(23) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (7) y la cadena ligera de (17) (H44L17);

(24) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (8) y la cadena ligera de (17) (H46L17);

(25) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (9) y la cadena ligera de (17) (H57L17);

(26) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (10) y la cadena ligera de (17) (H71L17);

(27) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (11) y la cadena ligera de (17) (H78L17);

(28) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (12) y la cadena ligera de (17) (H92L17);

(29) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (13) y la cadena ligera de (18) (H97L50);

(30) un anticuerpo que comprende la cadena pesada de (14) y la cadena ligera de (18) (H98L50);

(31) un anticuerpo en el que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en el anticuerpo de cualquiera de (19) a (30), que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (19) a (30); y

(32) un anticuerpo que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (19) a (30);

[12] una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de [1] a [11];

[13] la composición farmacéutica de [12], que es un agente para tratar una enfermedad inflamatoria;

[14] un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de cualquiera de [1] a [11]; y

[15] el uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [11] en la preparación de un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria.

Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 muestra las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas pesadas de los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23, y NS33.

La Fig. 2 muestra las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas ligeras de los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23, y NS33.

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

La Fig. 4 es un gráfico que muestra la inhibición del crecimiento de células cynNR10/cynOSMR/BaF3 mediante sobrenadantes de cultivos de hibridomas.

La Fig. 5 es un gráfico que muestra el estudio de la actividad de NS22 quimérico (BaF).

La Fig. 6 es un gráfico que muestra el estudio de la actividad de NS22 quimérico (DU-145).

La Fig. 7 es un gráfico que muestra el estudio de la competición de NS22 quimérico con IL-31.

La Fig. 8 es un gráfico que muestra la actividad de unión competitiva a NR10 de anticuerpos anti-NR10.

La Fig. 9 es un grupo de gráficos que muestran el estudio de la competición de NS22 humanizado (H0L0) con IL-31.

La Fig. 10 muestra el efecto de la región constante del anticuerpo anti-NR10 humanizado H0L0 sobre la heterogeneidad estudiada mediante cromatografía de intercambio catiónico.

La Fig. 11 es un grupo de gráficos que muestran el estudio de la competición de mutantes del anticuerpo anti-NR10 humanizado de los cuales se reduce el punto isoeléctrico de las regiones variables sin una pérdida significativa de la unión a NR10, con IL-31.

La Fig. 12 muestra el efecto de la región constante del anticuerpo anti-receptor de IL-6 sobre la heterogeneidad estudiada mediante cromatografía de intercambio catiónico.

La Fig. 13 muestra el efecto de la región constante del anticuerpo anti-receptor de IL-6 sobre el pico de desnaturalización estudiado mediante DSC.

La Fig. 14 muestra el efecto de la región constante nueva M14 sobre la heterogeneidad en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, estudiada mediante cromatografía de intercambio catiónico.

La Fig. 15 muestra el efecto de la región constante nueva M58 sobre la heterogeneidad en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, estudiada mediante cromatografía de intercambio catiónico.

La Fig. 16 muestra el efecto de la región constante nueva M58 sobre el pico de desnaturalización en un anticuerpo anti-receptor de IL-6, estudiado mediante DSC.

La Fig. 17 muestra el resultado de ensayar la retención de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en el plasma de ratones transgénicos para FcRn humano.

La Fig. 18 muestra la actividad biológica de cada anticuerpo estudiada mediante el uso de BaF/NR10.

La Fig. 19 muestra el análisis de muestras aceleradas térmicamente (línea discontinua) y no aceleradas (línea continua) de cada anticuerpo modificado mediante cromatografía de intercambio catiónico para comparar la generación de productos de degradación antes y después de la aceleración térmica. La flecha indica la posición del pico del componente básico que se alteró.

La Fig. 20 es un grupo de gráficos que muestran el estudio (BaF) de la actividad de cada variante.

La Fig. 21 es un gráfico que muestra el estudio (BaF) de la actividad de Ha401La402 y H0L0.

La Fig. 22 es un gráfico que muestra el estudio (BaF) de la actividad de H17L11 y H0L0.

La Fig. 23 es un gráfico que muestra el estudio (BaF) de la actividad de H19L12 y H0L0.

La Fig. 24 es un gráfico que muestra la actividad biológica de H0L12 y H0L17 estudiada mediante el uso de

BaF/NR10.

La Fig. 25-1 es un grupo de gráficos que muestran el estudio (BaF) de la actividad de cada variante.

La Fig. 25-2 es una continuación de la Fig. 25-1.

La Fig. 26 es un diagrama esquemático para el ECD de NR10 de tipo natural y quimérico humano/de ratón.

La Fig. 27 es un grupo de fotografías que muestran la detección del dominio de unión mediante transferencia de Western. A es una fotografía que muestra el resultado de la detección mediante el uso de un anticuerpo humanizado anti-NR10 humano; B es una fotografía que muestra el resultado de la detección mediante el uso de un anticuerpo de ratón anti-NR10 humano; y C es una fotografía que muestra el resultado de la detección mediante el uso de un anticuerpo anti-Myc. Con el anticuerpo anti-NR10 humano se detectó un antígeno de unión solamente en hhh, hhm, y hmm, pero no en mmm, mmh, y mhm.

La Fig. 28-1 muestra la secuencia de aminoácidos de cada variante de H0 (SEQ ID Nº: 50).

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

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

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

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

NR10

NR10 es una proteína que forma un heterodímero con el receptor de oncoestatina M (OSMR) y funciona como un receptor de IL-31. NR10 se conoce también como glm-r (J Biol Chem 277, 16831-6, 2002), GPL (J Biol Chem 278, 49850-9, 2003), IL31RA (Nat Immunol 5, 752-60, 2004), etc. Así, en la presente invención NR10 también incluye las proteínas denominadas mediante tales nombres.

En la presente invención, NR10 (también denominado IL31RA, GPL, o glm-r) no está limitado en particular en cuanto a su origen, e incluye los derivados de seres humanos, ratones, monos, y otros mamíferos. Se prefiere el NR10 derivado de seres humanos, ratones, y monos, y se prefiere especialmente el NR10 derivado de seres humanos.

Existen múltiples variantes de corte y empalme conocidas de NR10 derivado de seres humanos (documento WO 00/075314). De las variantes de corte y empalme anteriormente descritas, NR10.1 consiste en 662 aminoácidos y contiene un dominio transmembrana. NR10.2 es una proteína similar a un receptor soluble que consiste en 252 aminoácidos sin el dominio transmembrana. Mientras tanto, las variantes de corte y empalme de NR10 conocidas que funcionan como proteínas de receptores transmembrana incluyen NR10.3 e IL-31RAv3. El NR10 humano no está limitado en particular, con tal de que forme un heterodímero con el receptor de oncoestatina M (OSMR) y funcione como un receptor de IL-31. El NR10 preferido incluye NR10.3 (también denominado ILRAv4 (Nat Immunol 5, 752-60, 2004)) e IL-31RAv3. NR 10.3 (IL31RAv4) consiste en 662 aminoácidos (documento WO 00/075314; Nat Immunol 5, 752-60, 2004) e IL31RAv3 consiste en 732 aminoácidos (Nº de Acceso de GenBank: NM_139017). La secuencia de aminoácidos de IL31RAv4 se muestra en SEQ ID Nº: 79, y la secuencia de aminoácidos de IL31RAv3 se muestra en SEQ ID Nº: 80. Mientras tanto, el NR10 derivado de ratón incluye las proteínas que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 81. Además, el NR10 derivado de mono cinomolgo incluye las proteínas que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 66.

Anticuerpos (secuencias)

Las realizaciones preferidas del anticuerpo anti-NR10 de la presente descripción incluyen los anticuerpos anti-NR10 de cualquiera de (1) a (8) en (A) a (D) a continuación.

(A) NS18

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

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

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

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

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

de (3);

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

(7) los anticuerpos en los que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6); y

(8) los anticuerpos que se unen al mismo epítopo que un epítopo unido por los anticuerpos de cualquiera de (1) a (7).

(B) NS22

(1) los anticuerpos que tienen una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9 (HCDR1), una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 (HCDR2), y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 (HCDR3);

(2) los anticuerpos que tienen la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 12 (VH);

(3) los anticuerpos que tienen una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 (LCDR1), una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 (LCDR2), y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15 (LCDR3);

(4) los anticuerpos que tienen la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 16 (VL);

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

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

(7) los anticuerpos en los que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6); y

(8) los anticuerpos que se unen al mismo epítopo que un epítopo unido por los anticuerpos de cualquiera de (1) a (7).

Los ejemplos específicos de la sustitución, deleción, adición, y/o inserción anteriormente descritas de uno o más aminoácidos no están limitados en particular e incluyen, por ejemplo, las modificaciones siguientes.

La sustitución de Ile en la posición 3 de la CDR1 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 9 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Val.

La sustitución de Met en la posición 4 de la CDR1 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 9 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ile.

La sustitución de Met en la posición 4 de la CDR1 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 9 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.

La sustitución de Ile en la posición 3 de la CDR1 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 9 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ala.

La sustitución de Leu en la posición 1 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.

La sustitución de Asn en la posición 3 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Gln en la posición 13 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Lys en la posición 14 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.

La sustitución de Lys en la posición 16 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.

La sustitución de Gly en la posición 17 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Lys y Gly en las posiciones 16 y 17, respectivamente, de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Lys en la posición 16 con Gln, y Gly en la posición 17 con Asp.

La sustitución de Lys, Lys, y Gly en las posiciones 14, 16, y 17, respectivamente, de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Lys en la posición 14 con Gln, Lys en la posición 16 con Gln, y Gly en la posición 17 con Asp.

La sustitución de Gln, Lys, Lys, y Gly en las posiciones 13, 14, 16, y 17, respectivamente, de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Gln en la posición 13 con Asp, Lys en la posición 14 con Gln, Lys en la posición 16 con Gln, y Gly en la posición 17 con Asp.

La sustitución de Ser en la posición 10 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Gln en la posición 13 de la CDR2 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 10 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Pro.

La sustitución de Tyr en la posición 3 de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.

La sustitución de Met en la posición 10 de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Leu.

La sustitución de Asp en la posición 11 de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.

La sustitución de Tyr en la posición 12 de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Thr y Ser.

La sustitución de Met, Asp, y Tyr en las posiciones 10, 11, y 12, respectivamente, de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Met en la posición 10 con Leu, Asp en la posición 11 con Glu, y Tyr en la posición 12 con Thr.

La sustitución de Asp y Tyr en las posiciones 11 y 12, respectivamente, de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Asp en la posición 11 con Glu, y Tyr en la posición 12 con Thr.

La sustitución de Tyr, Asp, y Tyr en las posiciones 3, 11, y 12, respectivamente, de la CDR3 de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 11 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Tyr en la posición 3 con Leu, Asp en la posición 11 con Glu, y Tyr en la posición 12 con Thr o Ser.

La sustitución de Arg en la posición 1 de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.

La sustitución de Asn en la posición 5 de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El

aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Arg y Asn en las posiciones 1 y 5, respectivamente, de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Arg en la posición 1 con Gln, y Asn en la posición 5 con Asp.

La sustitución de Ser en la posición 8 de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Arg.

La sustitución de Leu en la posición 10 de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Val.

La sustitución de Ser y Leu en las posiciones 8 y 10, respectivamente, de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Ser en la posición 8 con Arg, y Leu en la posición 10 con Val.

La sustitución de Thr en la posición 2 de la CDR1 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 13 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Ala y Ser.

La sustitución de Asn en la posición 1 de la CDR2 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 14 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Lys en la posición 3 de la CDR2 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 14 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln.

La sustitución de Leu en la posición 5 de la CDR2 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 14 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Glu.

La sustitución de Lys en la posición 7 de la CDR2 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 14 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln y Asp.

La sustitución de Lys, Leu, y Lys en las posiciones 3, 5, y 7, respectivamente, de la CDR2 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 14 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos incluyen la sustitución de Lys en la posición 3 con Gln, Leu en la posición 5 con Glu, y Lys en la posición 7 con Gln.

La sustitución de Glu en la posición 5 de la CDR3 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 15 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Ser en la posición 6 de la CDR3 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 15 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Asp.

La sustitución de Thr en la posición 9 de la CDR3 de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 15 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular, pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Phe.

Cada una de las sustituciones anteriormente descritas se pueden hacer solas, o se pueden hacer múltiples sustituciones en combinación. Además, las sustituciones anteriores se pueden combinar con otras sustituciones. Estas sustituciones pueden mejorar la farmacocinética del anticuerpo (retención en el plasma), aumentar la actividad de unión al antígeno, mejorar la estabilidad, y/o reducir el riesgo de inmunogenicidad.

En la presente descripción, los ejemplos específicos de las regiones variables que tienen una combinación de las sustituciones anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 167 y las regiones variables de la cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 168. Además, los ejemplos de los anticuerpos que tienen una combinación de las sustituciones anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 167 y una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 168.

Además, los ejemplos específicos de las regiones variables de la cadena pesada o de la cadena ligera que tienen una combinación de las sustituciones anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, las regiones variables siguientes:

(a) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 196, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 11 (H17);

(b) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 176, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 11 (H19);

(c) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 196, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H28, H42);

(d) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H30, H44);

(e) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 176, una CDR2 de SEQ ID Nº: 197, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H34, H46);

(f) las regiones variables de la cadena pesada que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 de SEQ ID Nº: 198, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 184 (H57, H78);

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

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

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

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

(k) las regiones variables de la cadena ligera que comprenden una CDR1 de SEQ ID Nº: 202, una CDR2 de SEQ ID Nº: 170, y una CDR3 de SEQ ID Nº: 193 (L17); y

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

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

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

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

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

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

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

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

(C) NS23

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

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

(3) los anticuerpos que tienen una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que tiene la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 21 (LCDR1), una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 22 (LCDR2), y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 23 (LCDR3);

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

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

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

(7) los anticuerpos en los que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6); y

(8) los anticuerpos que se unen al mismo epítopo que un epítopo unido por los anticuerpos de cualquiera de (1) a (7).

(D) NS33

(1) los anticuerpos que tienen una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 25 (HCDR1), una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 26 (HCDR2), y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 27 (HCDR3);

(2) los anticuerpos que tienen la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 28 (VH);

(3) los anticuerpos que tienen una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 29 (LCDR1), una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 30 (LCDR2), y una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 31 (LCDR3);

(4) los anticuerpos que tienen la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 32 (VL);

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

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

(7) los anticuerpos en los que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6), que tienen una actividad equivalente a la de los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6); y

(8) los anticuerpos que se unen al mismo epítopo que un epítopo unido por los anticuerpos de cualquiera de (1) a (7).

Se puede usar cualquier región estructural (FR) para los anticuerpos anteriormente descritos de (1) o (3); sin embargo, se usan preferiblemente las FRs derivadas de seres humanos. Además, se puede usar cualquier región constante para los anticuerpos anteriormente descritos de (1) a (8); sin embargo, se usan preferiblemente las regiones constantes derivadas de seres humanos. Para los anticuerpos de la presente descripción, la secuencia de aminoácidos de la FR o región constante original se puede usar sin modificación, o después de modificarla hasta una secuencia de aminoácidos diferente mediante la sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del NS18 anteriormente descrito se muestra en SEQ ID Nº: 34 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 33. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID Nº: 36 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 35.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS22 se muestra en SEQ ID Nº: 38 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 37. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID Nº: 40 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 39.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS23 se muestra en SEQ ID Nº: 42 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 41. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID Nº: 44 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 43.

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada de NS33 se muestra en SEQ ID Nº: 46 y la secuencia de

nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 45. Mientras tanto, la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera se muestra en SEQ ID Nº: 48 y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 47.

La expresión "actividad equivalente a la del anticuerpo de cualquiera de (1) a (6)" significa que la actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 (por ejemplo, NR10 humano) es equivalente. El término "equivalente" significa que la actividad no es necesariamente la misma, sino que puede estar incrementada o reducida con tal de que se conserve la actividad. Los anticuerpos con una actividad reducida incluyen, por ejemplo, los anticuerpos que tienen una actividad que es un 30% o más, preferiblemente un 50% o más, y más preferiblemente un 80% o más de la del anticuerpo original.

Los anticuerpos de cualquiera de (1) a (6) mencionados anteriormente pueden tener una sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones variables (secuencias de CDR y/o secuencias de FR), con tal de que se conserve la actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10. Los métodos bien conocidos para los expertos en la técnica para preparar la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo que tiene una sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos y que conserva la actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10, incluyen los métodos para introducir mutaciones en las proteínas. Por ejemplo, los expertos en la técnica pueden preparar mutantes funcionalmente equivalentes al anticuerpo que tiene actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 introduciendo mutaciones adecuadas en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo que tiene actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 mediante el uso de mutagénesis dirigida (Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, y Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275, Zoller, MJ, y Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. Methods Enzymol. 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, y Fritz, HJ (1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456, Kramer W, y Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367, Kunkel, TA (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492) o similares. Así, los anticuerpos que contienen una o más mutaciones de aminoácidos en las regiones variables y que tienen actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 se incluyen también en el anticuerpo de la presente descripción.

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

De manera alternativa, las secuencias de aminoácidos de las regiones variables que tienen una sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones variables (secuencias CDR y/o secuencias FR) y que conservan la actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10, se pueden obtener de ácidos nucleicos que hibridan en condiciones rigurosas al ácido nucleico compuesto de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables. Las condiciones de hibridación rigurosas para aislar un ácido nucleico que hibrida en condiciones rigurosas a un ácido nucleico que incluye la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables incluyen, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, 0,4% de SDS, SSC 0,5x, y 37 °C, o las condiciones de hibridación con rigurosidades equivalente a estas. Con condiciones más rigurosas, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, 0,4% de SDS, SSC 0,1x, y 42 °C, se puede esperar el aislamiento de ácidos nucleicos con una homología mucho mayor. Las secuencias de los ácidos nucleicos aislados se pueden determinar mediante los métodos conocidos descritos más adelante. La homología global de la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico aislado es al menos de un 50%, o

una identidad de secuencias mayor, preferiblemente un 70% o mayor, más preferiblemente un 90% o mayor (por ejemplo, un 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o mayor).

Los ácidos nucleicos que hibridan en condiciones rigurosas a un ácido nucleico compuesto de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables se pueden aislar también mediante el uso, en vez de los métodos anteriormente descritos que usan técnicas de hibridación, de métodos de amplificación de genes tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con el uso de cebadores sintetizados basados en la información de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables.

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

La presente descripción también proporciona anticuerpos que se unen al mismo epítopo que un epítopo unido por los anticuerpos de cualquiera de (1) a (7).

Se puede confirmar si un anticuerpo reconoce el mismo epítopo que el reconocido por otro anticuerpo mediante la competición entre los dos anticuerpos hacia el epítopo. La competición entre los anticuerpos se puede determinar mediante ensayos de unión competitiva con el uso de medios tales como ELISA, un método de transferencia de energía de fluorescencia (FRET), y la tecnología de ensayo fluorimétrico con microvolúmenes (FMAT(R)). La cantidad de anticuerpos unidos a un antígeno se correlaciona indirectamente con la capacidad de unión de anticuerpos competitivos candidatos (anticuerpos de ensayo) que se unen de manera competitiva al mismo epítopo. En otras palabras, a medida que se incrementa la cantidad o la afinidad de los anticuerpos de ensayo hacia el mismo epítopo, disminuye la cantidad de anticuerpos unidos al antígeno, y se incrementa la cantidad de anticuerpos de ensayo unidos al antígeno. De manera específica, los anticuerpos marcados adecuadamente y los anticuerpos a analizar se añaden simultáneamente a los antígenos, y los anticuerpos así unidos se detectan mediante el uso del marcador. La cantidad de anticuerpos unidos al antígeno se puede determinar fácilmente marcando los anticuerpos con antelación. Este marcador no está limitado en particular, y el método de marcaje se selecciona según la técnica de ensayo usada. El método de marcaje incluye el marcaje fluorescente, el radiomarcaje, el marcaje enzimático, y similares.

Por ejemplo, los anticuerpos marcados con fluorescencia y los anticuerpos sin marcar o anticuerpos de ensayo se añaden de manera simultánea a células animales que expresan NR10, y los anticuerpos marcados se detectan mediante la tecnología de ensayo fluorimétrico con microvolúmenes.

En la presente memoria, el "anticuerpo que reconoce el mismo epítopo" se refiere a un anticuerpo que puede reducir la unión del anticuerpo marcado en al menos un 50% a una concentración que es normalmente 100 veces mayor, preferiblemente 80 veces mayor, más preferiblemente 50 veces mayor, aún más preferiblemente 30 veces mayor, y todavía más preferiblemente 10 veces mayor que una concentración a la que el anticuerpo sin marcar reduce la unión del anticuerpo marcado un 50% (CI_{50}).

Los anticuerpos que se unen al epítopo al que se unen los anticuerpos indicados en cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores son útiles, ya que tienen una actividad neutralizante especialmente elevada.

Los anticuerpos expuestos en cualquiera de los puntos (1) a (8) anteriores son preferiblemente anticuerpos humanizados, pero no se limitan especialmente a ellos.

Además, la presente descripción proporciona genes que codifican los anticuerpos anti-NR10 de cualquiera de los puntos (1) a (8) de (A) a (D) anteriores. Los genes de la presente descripción pueden ser cualquier forma de genes, por ejemplo, ADNs o ARNs.

Anticuerpos (humanizados)

Las realizaciones preferidas de los anticuerpos de la presente descripción incluyen los anticuerpos humanizados que se unen a NR10. Los anticuerpos humanizados se pueden preparar mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica.

La región variable del anticuerpo está compuesta en general de tres regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) intercaladas en cuatro regiones estructurales (FRs). Las CDRs determinan sustancialmente la especificidad de unión del anticuerpo. Las secuencias de aminoácidos de las CDRs son muy

diversas. En contraste, las secuencias de aminoácidos de las FRs exhiben a menudo una homología elevada entre anticuerpos que tienen especificidades de unión diferentes. Por lo tanto, se dice en general que la especificidad de unión de un anticuerpo se puede trasplantar a un anticuerpo diferente injertando las CDRs.

Los anticuerpos humanizados también se denominan anticuerpos humanos remodelados, y se preparan transfiriendo las CDRs de un anticuerpo derivado de un mamífero no humano, tal como un ratón, a las CDRs de un anticuerpo humano. También se conocen las técnicas generales de recombinación genética para su preparación (véase la Publicación de Solicitud de Patente Europea Nº 125023 y el documento WO 96/02576).

De manera específica, por ejemplo, cuando las CDRs se obtienen de un anticuerpo de ratón, se sintetiza una secuencia de ADN diseñada de forma que las CDRs del anticuerpo de ratón se unen con regiones estructurales (FRs) de un anticuerpo humano mediante PCR con el uso, como cebadores, de varios oligonucleótidos que tienen porciones que se solapan con los extremos de las CDRs y FRs (véase el método descrito en el documento WO 98/13388). El ADN resultante se liga después a un ADN que codifica una región constante de un anticuerpo humano, se inserta en un vector de expresión, y se introduce en un hospedador para producir el anticuerpo (véase la Publicación de Solicitud de Patente Europea Nº EP 239400 y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Nº WO 96/02576).

Las regiones estructurales de un anticuerpo humano a unir con las CDRs se seleccionan de manera que las CDRs formen un sitio de unión al antígeno favorable. Si es necesario, se puede introducir la sustitución, deleción, adición, y/o inserción de aminoácidos en las regiones estructurales de la región variable del anticuerpo de manera que las CDRs del anticuerpo humano remodelado formen un sitio de unión al antígeno adecuado. Por ejemplo, se pueden introducir mutaciones en la secuencia de aminoácidos de FR aplicando el método de PCR que se usa para injertar CDRs de ratón en FRs humanas. De manera específica, se pueden introducir mutaciones en una porción de las secuencias de nucleótidos de cebadores que hibridan con las FRs. Las mutaciones se introducen en las FRs sintetizadas mediante tales cebadores. La actividad de unión al antígeno de los anticuerpos mutantes que tienen sustituciones de aminoácidos se puede determinar y estudiar mediante el método descrito anteriormente, y de ese modo se pueden seleccionar las secuencias de FR mutantes que tienen las propiedades deseadas (Sato, K. *et al*., Cancer Res. (1993) 53, 851-856).

Se usan las regiones constantes (C) de anticuerpos humanos para las de los anticuerpos humanizados. Por ejemplo, se usan Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cμ, Cδ, Cα1, Cα2, y Cε para las cadenas H; y se usan Cκ y Cλ para las cadenas L. La secuencia de aminoácidos de Cκ se muestra en SEQ ID Nº: 58, y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 57. La secuencia de aminoácidos de Cγ1 se muestra en SEQ ID Nº: 60, y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 59. La secuencia de aminoácidos de Cγ2 se muestra en SEQ ID Nº: 62, y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 61. La secuencia de aminoácidos de Cγ4 se muestra en SEQ ID Nº: 64, y la secuencia de nucleótidos que codifica esta secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 63. Además, se pueden modificar las regiones C de un anticuerpo humano para mejorar la estabilidad del anticuerpo o la producción del anticuerpo. Las regiones C de un anticuerpo humano modificado incluyen, por ejemplo, las regiones C descritas más adelante en la presente memoria. Los anticuerpos humanos usados para la humanización pueden ser de cualquier isotipo tal como IgG, IgM, IgA, IgE, o IgD; sin embargo, se usa preferiblemente IgG en la presente invención. La IgG que se puede usar incluye IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, y similares.

Además, después de preparar un anticuerpo humanizado, los aminoácidos de la región variable (por ejemplo, CDR y FR) y de la región constante del anticuerpo humanizado se pueden delecionar, añadir, insertar, y/o sustituir con otros aminoácidos. Los anticuerpos de la presente descripción también incluyen tales anticuerpos humanizados con sustituciones de aminoácidos y similares.

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

En general, es difícil humanizar anticuerpos mientras se conservan las actividades de unión y neutralizantes de los anticuerpos originales. La presente descripción, sin embargo, consigue obtener anticuerpos humanizados que tienen actividades de unión y/o neutralizantes equivalentes a las de los anticuerpos de ratón originales. Los anticuerpos humanizados son útiles cuando se administran a seres humanos para fines terapéuticos, ya que exhiben una inmunogenicidad reducida en el cuerpo humano.

Los ejemplos preferidos de los anticuerpos anti-NR10 humanizados de la presente descripción incluyen, por ejemplo:

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

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

(c) los anticuerpos humanizados que comprenden una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID Nº: 52 (L0-VL);

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

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

La región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 (H0-VH), la región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 112, y la región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52 (L0-VL) pueden tener una sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos. La sustitución, deleción, adición, y/o inserción de aminoácidos se puede hacer en una o ambas CDRs y FRs.

Así, otras realizaciones preferidas del anticuerpo anti-NR10 humanizado de la presente descripción incluyen, por ejemplo:

(f) los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 (H0-VH);

(g) los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 112 (H1-VH);

(h) los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52 (L0-VL);

(i) los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 (H0-VH), y una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52 (L0-VL);

(j) los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 112 (H1-VH), y una región variable de la cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52 (L0-VL);

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

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

De manera más específica, por ejemplo, se pueden incluir las sustituciones de aminoácidos siguientes:

La sustitución de Ile en la posición 3 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 9) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Val (SEQ ID Nº: 173). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 173 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Met en la posición 4 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 9) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Ile (SEQ ID Nº: 174). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 174 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Met en la posición 4 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 9) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu (SEQ ID Nº: 175). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 175 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Ile en la posición 3 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 9) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Ala (SEQ ID Nº: 176). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 176 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Leu en la posición 1 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Glu (SEQ ID Nº: 113). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 113 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Asn en la posición 3 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Asp (SEQ ID Nº: 114). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 114 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Gln en la posición 13 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Asp (SEQ ID Nº: 115). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 115 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Lys en la posición 14 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Gln (SEQ ID Nº: 116). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 116 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Lys en la posición 16 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Gln (SEQ ID Nº: 117). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 117 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Gly en la posición 17 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Asp (SEQ ID Nº: 118). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 118 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Lys en la posición 16 y Gly en la posición 17 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Gln y Asp, respectivamente (SEQ ID Nº: 119). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 119 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Lys en la posición 14, Lys en la posición 16, y Gly en la posición 17 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Gln, Gln, y Asp, respectivamente (SEQ ID Nº: 167). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 167 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Gln en la posición 13, Lys en la posición 14, Lys en la posición 16, y Gly en la posición 17 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Asp, Gln, Gln, y Asp, respectivamente (SEQ ID Nº: 172). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 172 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Ser en la posición 10 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Asp (SEQ ID Nº: 177). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 177 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Gln en la posición 13 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 10) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Pro (SEQ ID Nº: 178). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 178 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Tyr en la posición 3 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu (SEQ ID Nº: 179). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 179 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Met en la posición 10 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu (SEQ ID Nº: 180). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 180 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Asp en la posición 11 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Glu (SEQ ID Nº: 181). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 181 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Thr (SEQ ID Nº: 182). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 182 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Ser (SEQ ID Nº: 183). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 183 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Met en la posición 10, Asp en la posición 11, y Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu, Glu, Thr, respectivamente (SEQ ID Nº: 184). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 184 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Asp en la posición 11 y Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Glu y Thr, respectivamente (SEQ ID Nº: 185). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 185 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Tyr en la posición 3, Asp en la posición 11, y Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu, Glu, y Thr, respectivamente (SEQ ID Nº: 186). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 186 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Tyr en la posición 3, Asp en la posición 11, y Tyr en la posición 12 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 11) de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 50 o 112 con Leu, Glu, y Ser, respectivamente (SEQ ID Nº: 187). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 187 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

La sustitución de Arg en la posición 1 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Gln (SEQ ID Nº: 121). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 121 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Asn en la posición 5 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Asp (SEQ ID Nº: 122). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 122 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Ser en la posición 8 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Arg (SEQ ID Nº: 188). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 188 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Leu en la posición 10 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Val (SEQ ID Nº: 189). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 189 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Ser en la posición 8 y Leu en la posición 10 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Arg y Val, respectivamente (SEQ ID Nº: 190). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 190 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Thr en la posición 2 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Ala (SEQ ID Nº: 191). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 191 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Thr en la posición 2 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Ser (SEQ ID Nº: 192). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 192 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Asn en la posición 1 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Asp (SEQ ID Nº: 123). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 123 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Lys en la posición 3 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Gln (SEQ ID Nº: 124). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 124 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Leu en la posición 5 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Glu (SEQ ID Nº: 125). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 125 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Lys en la posición 7 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Gln (SEQ ID Nº: 126). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 126 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Lys en la posición 7 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Asp (SEQ ID Nº: 127). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 127 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Arg en la posición 1 y Asn en la posición 5 de la CDR1 (SEQ ID Nº: 13) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Gln y Asp, respectivamente (SEQ ID Nº: 169). Así, la presente descripción

proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13 está sustituida con una CDR1 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 169 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Lys en la posición 3, Leu en la posición 5, y Lys en la posición 7 de la CDR2 (SEQ ID Nº: 14) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Gln, Glu, y Gln, respectivamente (SEQ ID Nº: 170). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14 está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 170 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Glu en la posición 5 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 15) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Asp (SEQ ID Nº: 193). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 193 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Ser en la posición 6 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 15) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Asp (SEQ ID Nº: 194). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 194 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

La sustitución de Thr en la posición 9 de la CDR3 (SEQ ID Nº: 15) de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 52 con Phe (SEQ ID Nº: 195). Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena ligera en las que una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15 está sustituida con una CDR3 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 195 en una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 52.

Además, las sustituciones distintas de las descritas anteriormente incluyen una sustitución de Arg en la posición 3 de una FR2 de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 97 con otro aminoácido. El aminoácido después de la sustitución no está limitado en particular; pero los ejemplos preferidos del mismo incluyen Gln. Cuando la Arg de la posición 3 en SEQ ID Nº: 97 se ha sustituido con Gln, la Ala de la posición 5 se puede sustituir con Ser para producir una secuencia FR2 humana. La secuencia de aminoácidos en la que Arg y Ala en las posiciones 3 y 5 de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 97 se han sustituido con Gln y Ser, respectivamente, se muestra en SEQ ID Nº: 120. Así, la presente descripción proporciona regiones variables de la cadena pesada en las que una FR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 97 está sustituida con una FR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 120 en una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 50 o 112.

Cada una de las sustituciones de aminoácidos anteriormente descritas se pueden usar solas o en combinación con otras sustituciones de aminoácidos descritas anteriormente. También se pueden combinar con sustituciones de aminoácidos distintas de las descritas anteriormente.

Los ejemplos específicos de los anticuerpos en los que las sustituciones anteriormente descritas se han llevado a cabo incluyen, por ejemplo, los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 167, los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 168, y los anticuerpos que comprenden una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 167 y una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 168.

Además, los ejemplos específicos de las regiones variables de la cadena pesada en las que se han llevado a cabo las sustituciones anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, las regiones variables de la cadena pesada siguientes:

(1) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 204 (H17);

(2) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 205 (H19);

(3) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 206 (H28);

(4) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 207 (H30);

(5) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 208 (H34);

(6) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 209 (H42);

(7) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 210 (H44);

(8) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 211 (H46);

(9) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 212 (H57);

(10) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 213 (H71);

(11) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 214 (H78);

(12) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 215 (H92);

(13) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 216 (H97); y

(14) las regiones variables de la cadena pesada que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 217 (H98).

Mientras tanto, los ejemplos específicos de las regiones variables de la cadena ligera en las que se han llevado a cabo las sustituciones anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, las regiones variables de la cadena ligera siguientes:

(15) las regiones variables de la cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 218 (L11);

(16) las regiones variables de la cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 219 (L12);

(17) las regiones variables de la cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 220 (L17); y

(18) las regiones variables de la cadena ligera que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 221 (L50).

Además, los ejemplos específicos de los anticuerpos que comprenden las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, los anticuerpos siguientes:

(19) los anticuerpos que comprenden la región variable de la cadena pesada de (3) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H28L17);

(20) los anticuerpos que comprenden la región variable de la cadena pesada de (4) y la región variable de la cadena ligera de (17) (H30L17);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La región constante usada para los anticuerpos humanizados de la presente invención puede ser cualquier región constante derivada de un anticuerpo humano. Los ejemplos preferidos de tales regiones constantes derivadas de anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, las regiones constantes derivadas de IgG1 o IgG2. Además, también se pueden usar regiones constantes en las que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la región constante derivada de un anticuerpo humano.

Las regiones constantes en las que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o

insertados en la región constante derivada de un anticuerpo humano no están limitadas en particular, e incluyen, por ejemplo, las regiones constantes siguientes:

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

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

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

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

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

(2) las cadenas pesadas en las que una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 171 en las cadenas pesadas de (1) está sustituida con una CDR2 que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 172;

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

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

Los ejemplos más específicos de los anticuerpos anti-NR10 humanizados de la presente descripción incluyen, por ejemplo, los anticuerpos siguientes:

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

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

(m) los anticuerpos que comprenden una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante);

(n) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 54 (H0-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante); y

(o) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 130 (H1-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante).

La cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 54 (H0-VH + región constante) y la cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante) pueden tener una sustitución, deleción, adición, y/o inserción de uno o más aminoácidos. La sustitución, deleción, adición, y/o inserción de aminoácidos se puede llevar a cabo en una o ambas regiones variables y constantes.

Así, la presente descripción proporciona:

(f) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 54 (H0-VH + región constante);

(q) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 130 (H1-VH + región constante);

(r) los anticuerpos que comprenden una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante);

(s) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 54 (H0-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante); y

(t) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o

más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 130 (H1-VH + región constante) y una cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos, y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 56 (L0-VL + región constante).

Sin una limitación particular, los anticuerpos de cualquiera de (p) a (t) tienen preferiblemente una actividad similar a la de los anticuerpos de cualquiera de (k) a (o).

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

Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada humanizada anteriormente descrita (SEQ ID Nº: 50) se muestra en SEQ ID Nº: 49. La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera humanizada (SEQ ID Nº: 52) se muestra en SEQ ID Nº: 51. La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada humanizada (SEQ ID Nº: 54) se muestra en SEQ ID Nº: 53. La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera humanizada (SEQ ID Nº: 56) se muestra en SEQ ID Nº: 55.

Además, la presente descripción proporciona anticuerpos que reconocen el mismo epítopo que el reconocido por los anticuerpos de cualquiera de (a) a (t) anteriores. La unión al mismo epítopo es como ya se describió anteriormente.

Además, la presente descripción proporciona los anticuerpos siguientes:

(u) los anticuerpos que comprenden una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 151;

(v) los anticuerpos que comprenden una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 152; y

(w) los anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (u) y la cadena ligera de (v).

Además, la presente descripción proporciona las siguientes cadenas pesadas y ligeras y anticuerpos:

(1) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 222 (H17);

(2) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 223 (H19);

(3) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 224 (H28);

(4) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 225 (H30);

(5) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 226 (H34);

(6) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 227 (H42);

(7) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 228 (H44);

(8) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 229 (H46);

(9) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 230 (H57);

(10) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 231 (H71);

(11) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 232 (H78);

(12) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 233 (H92);

(13) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 234 (H97);

(14) las cadenas pesadas que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 235 (H98);

(15) las cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 236 (L11);

(16) las cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 237 (L12);

(17) las cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 238 (L17);

(18) las cadenas ligeras que tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 239 (L50);

(19) los anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (3) y la cadena ligera de (17) (H28L17);

(20) los anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (4) y la cadena ligera de (17) (H30L17);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(30) los anticuerpos que comprenden la cadena pesada de (14) y la cadena ligera de (18) (H98L50);

(31) las cadenas pesadas que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos y/o insertados en las cadenas pesadas de cualquiera de (1) a (14);

(32) las cadenas ligeras que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos y/o insertados en las cadenas ligeras de cualquiera de (15) a (18);

(33) los anticuerpos que tienen una secuencia de aminoácidos en la que uno o más aminoácidos están sustituidos, delecionados, añadidos y/o insertados en los anticuerpos de cualquiera de (19) a (30); y

(34) los anticuerpos que reconocen el mismo epítopo que el reconocido por los anticuerpos de cualquiera de (19) a (33).

La sustitución, deleción, adición, y/o inserción de aminoácidos son como se describió anteriormente. También se describieron anteriormente los anticuerpos que reconocen el mismo epítopo que el reconocido por un anticuerpo.

La presente descripción también proporciona los genes que codifican las regiones variables, las cadenas pesadas, las cadenas ligeras, o los anticuerpos descritos en la presente memoria.

La presente descripción también proporciona vectores que portan los genes anteriormente descritos.

La presente descripción también proporciona células hospedadoras transformadas con los vectores anteriormente descritos.

La presente descripción también se refiere a los métodos para producir las regiones variables, las cadenas pesadas, las cadenas ligeras, o los anticuerpos descritos en la presente memoria, que comprenden la etapa de cultivar las células hospedadoras anteriormente descritas.

Los vectores, las células hospedadoras, y el cultivo de células hospedadoras se describen más adelante en la presente memoria.

Anticuerpos que reconocen dominios

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

Tales anticuerpos no están limitados en particular; sin embargo, en general, tienen una actividad neutralizante, y preferiblemente son anticuerpos humanizados.

Los ejemplos de los anticuerpos preferidos en la presente descripción incluyen los anticuerpos que reconocen el dominio 1. Los anticuerpos que reconocen el dominio 1 tienen una actividad neutralizante intensa, y así son especialmente útiles como productos farmacéuticos.

Anticuerpos (actividad neutralizante)

La presente descripción también proporciona anticuerpos anti-NR10 que tienen una actividad neutralizante.

En la presente invención, la actividad neutralizante hacia NR10 se refiere a una actividad de inhibición de la unión entre NR10 y su ligando IL-31, y preferiblemente una actividad de inhibición de una actividad biológica basada en NR10.

Los anticuerpos que tienen una actividad neutralizante hacia NR10 se pueden seleccionar, por ejemplo, añadiendo anticuerpos candidatos a una línea celular dependiente de IL-31 y observando su efecto inhibidor del crecimiento sobre la línea celular. En este método, los anticuerpos que inhiben el crecimiento de la línea celular dependiente de IL-31 se determinan como anticuerpos que tienen una actividad neutralizante hacia NR10.

Anticuerpos (general)

Los anticuerpos descritos en la presente memoria no están limitados con respecto a su origen, y se pueden obtener de cualquier animal, tal como seres humanos, ratones, y ratas. Además, los anticuerpos pueden ser anticuerpos recombinantes tales como anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados. Como se describió anteriormente, los anticuerpos preferidos de la presente invención incluyen anticuerpos humanizados.

Los anticuerpos quiméricos contienen, por ejemplo, las regiones constantes de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano, y las regiones variables de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo de un mamífero no humano, tal como un ratón. Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante métodos conocidos. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden producir clonando un gen de un anticuerpo a partir de hibridomas, insertándolo en un vector adecuado, e introduciendo la construcción en hospedadores (véase, por ejemplo, Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). De manera específica, se sintetizan cADNs de las regiones variables (regiones V) de un anticuerpo a partir del mARN de hibridomas mediante el uso de una transcriptasa inversa. Una vez que se obtienen ADNs que codifican las regiones V de un anticuerpo de interés, se unen a ADNs que codifican las regiones constantes (regiones C) de un anticuerpo humano deseado. Las construcciones resultantes se insertan en vectores de expresión. De manera alternativa, los ADNs que codifican las regiones V de un anticuerpo se pueden insertar en vectores de expresión que comprenden ADNs que codifican las regiones C de un anticuerpo humano. Los ADNs se insertan en vectores de expresión de forma que se expresan bajo la regulación de las regiones reguladoras de la expresión, por ejemplo, potenciadores y promotores. En la siguiente etapa, se pueden transformar células hospedadoras con los vectores de expresión para permitir la expresión de los anticuerpos quiméricos.

También se conocen métodos para obtener anticuerpos humanos. Por ejemplo, se pueden obtener anticuerpos humanos deseados con actividad de unión al antígeno (1) sensibilizando linfocitos humanos con los antígenos de interés o células que expresan los antígenos de interés *in vitro*; y (2) fusionando los linfocitos sensibilizados con células de mieloma humano tales como U266 (véase la Solicitud de Patente Japonesa (Publicación Kokoku) Nº (JP-B) H01-59878 (solicitud de patente japonesa examinada y aprobada, publicada para oposición)). De manera alternativa, el anticuerpo humano deseado se puede obtener también inmunizando un animal transgénico que tiene un repertorio completo de genes de anticuerpos humanos con un antígeno deseado (véanse las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Nºs WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, y WO 96/33735).

Además, se conocen las técnicas para obtener anticuerpos humanos mediante cribado con una biblioteca de expresión en fagos de anticuerpos humanos. Por ejemplo, la región variable de un anticuerpo humano se expresa en forma de un anticuerpo de cadena simple (scFv) sobre la superficie de un fago, mediante el uso de un método de expresión en fagos, y se pueden seleccionar los fagos que se unen al antígeno. Analizando los genes de los fagos seleccionados, se pueden determinar las secuencias de ADN que codifican las regiones variables de los anticuerpos humanos que se unen al antígeno. Si se identifican las secuencias de ADN de los scFvs que se unen al antígeno, se pueden construir vectores de expresión adecuados que comprenden estas secuencias para obtener anticuerpos humanos. Tales métodos son muy conocidos. Se puede hacer referencia a los documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388, y similares.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria incluyen no solamente anticuerpos divalentes tal como representa IgG, sino también anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes representados por IgM, y anticuerpos biespecíficos capaces de unirse a antígenos diferentes, con tal de que tengan una actividad de unión a NR10 y/o actividad neutralizante. Los anticuerpos multivalentes de la presente descripción incluyen anticuerpos multivalentes en los que todos los sitios de unión al antígeno son idénticos, y anticuerpos multivalentes en los que todos o algunos de los sitios de unión al antígeno son diferentes. Los anticuerpos de la presente descripción no se limitan a las moléculas de anticuerpos de longitud completa, sino que también pueden ser anticuerpos de bajo peso molecular o productos modificados de los mismos, con tal de que se unan a la proteína NR10.

De manera alternativa, los anticuerpos de la presente descripción pueden ser anticuerpos de bajo peso molecular. Tales anticuerpos de bajo peso molecular son anticuerpos que incluyen fragmentos de anticuerpos que carecen de algunas porciones de un anticuerpo completo (por ejemplo, IgG completa), y no están limitados en particular, con tal de que conserven la actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10. En la presente descripción, los anticuerpos de bajo peso molecular no están limitados en particular, con tal de que contengan una porción de los anticuerpos completos. Los anticuerpos de bajo peso molecular contienen preferiblemente una región variable de la cadena

pesada (VH) o una región variable de la cadena ligera (VL). Los anticuerpos de bajo peso molecular especialmente preferidos contienen tanto VH como VL. Además, los ejemplos preferidos de los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente descripción incluyen anticuerpos de bajo peso molecular que contienen las CDRs de un anticuerpo. Las CDRs contenidas en los anticuerpos de bajo peso molecular pueden incluir algunas CDRs o las seis CDRs de un anticuerpo.

Los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente descripción tienen preferiblemente un peso molecular más pequeño que los anticuerpos completos. Sin embargo, los anticuerpos de bajo peso molecular pueden formar multímeros, por ejemplo, dímeros, trímeros, o tetrámeros, y así sus pesos moleculares pueden ser mayores que los de los anticuerpos completos.

Los ejemplos específicos de los fragmentos de anticuerpos incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', $F(ab')_2$, y Fv. Mientras tanto, los ejemplos específicos de los anticuerpos de bajo peso molecular incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv (Fv de cadena simple), diacuerpos, y $sc(Fv)_2$ ($(Fv)_2$ de cadena simple). También se incluyen los multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros, tetrámeros, y polímeros) de estos anticuerpos en los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente descripción.

Los fragmentos de anticuerpos se pueden obtener, por ejemplo, tratando anticuerpos con enzimas para producir fragmentos de anticuerpos. Las enzimas que se sabe que generan fragmentos de anticuerpos incluyen, por ejemplo, papaína, pepsina, y plasmina. De manera alternativa, se puede construir un gen que codifica tal fragmento de anticuerpo, introducirlo en un vector de expresión, y expresarlo en células hospedadoras adecuadas (véase, por ejemplo, Co, M.S. *et al.*, J. Immunol. (1994)152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H. Methods in Enzymology (1989)178, 476-496; Plueckthun, A. y Skerra, A. Methods in Enzymology (1989)178, 476-496; Lamoyi, E., Methods in Enzymology (1989)121, 652-663; Rousseaux, J. *et al.*, Methods in Enzymology (1989)121, 663-669; Bird, R. E. *et al.*, TIBTECH (1991)9, 132-137).

Las enzimas digestivas escinden un sitio específico de un fragmento de anticuerpo, lo que produce fragmentos de anticuerpos de las estructuras específicas mostradas más adelante. Se pueden aplicar técnicas de ingeniería genética a tales fragmentos de anticuerpos obtenidos enzimáticamente para delecionar una porción arbitraria del anticuerpo.

Los fragmentos de anticuerpos obtenidos mediante el uso de las enzimas digestivas anteriormente descritas son los siguientes:

Digestión con papaína: $F(ab)_2$ o Fab

Digestión con pepsina: $F(ab')_2$ o Fab'

Digestión con plasmina: Facb

Los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente descripción incluyen fragmentos de anticuerpo que carecen de una región arbitraria, con tal de que tengan una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10.

"Diacuerpo" se refiere a un fragmento de anticuerpo bivalente construido mediante fusión génica (Holliger P *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); documento EP 404.097; documento WO 93/11161, etc.). Los diacuerpos son dímeros compuestos de dos cadenas polipeptídicas. En cada una de las cadenas polipeptídicas que forman un dímero, una VL y una VH están unidas normalmente por un ligador en la misma cadena. En general, el ligador en un diacuerpo es lo suficientemente corto como para que las VL y VH no se puedan unir entre sí. De manera específica, el número de residuos de aminoácidos que constituyen el ligador es, por ejemplo, de alrededor de cinco residuos. Así, las VL y VH codificadas en el mismo polipéptido no pueden formar un fragmento de región variable de cadena simple, y formarán un dímero con otro fragmento de región variable de cadena simple. Como resultado, el diacuerpo tiene dos sitios de unión al antígeno.

Los anticuerpos ScFv son polipéptidos de cadena simple producidos mediante la unión de una región variable de la cadena pesada ([VH]) y una región variable de la cadena ligera ([VL]) por medio de un ligador o similar (Huston, J. S. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883; Pluckthun "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" Vol. 113, eds., Resenburg y Moore, Springer Verlag, Nueva York, págs. 269-315, (1994)). La región V de la cadena H y la región V de la cadena L de scFv se pueden obtener de cualquier anticuerpo descrito en la presente memoria. El ligador peptídico para unir las regiones V no está limitado en particular. Por ejemplo, se puede usar un péptido de cadena simple arbitrario que contiene alrededor de tres a 25 residuos como ligador. De manera específica, es posible usar los ligadores peptídicos o similares descritos más adelante.

Las regiones V de ambas cadenas se pueden unir, por ejemplo, mediante PCR como se describió anteriormente. Primero, entre los ADNs siguientes, se usa un ADN que codifica una secuencia de aminoácidos completa o parcial deseada como molde para unir las regiones V mediante PCR:

la secuencia de ADN que codifica una cadena H o región V de la cadena H de un anticuerpo, y

la secuencia de ADN que codifica una cadena L o región V de la cadena L de un anticuerpo.

Los ADNs que codifican las regiones V de la cadena H y de la cadena L se amplifican mediante PCR con el uso de un par de cebadores que tienen secuencias que corresponden a los dos extremos del ADN a amplificar. Después, se prepara un ADN que codifica la porción del ligador peptídico. El ADN que codifica el ligador peptídico también se puede sintetizar mediante PCR. En la presente memoria, las secuencias de nucleótidos que se pueden ligar a los productos de amplificación de las regiones V sintetizadas por separado se añaden al extremo 5' de los cebadores a usar. Después, se lleva a cabo una PCR mediante el uso de cada ADN de [ADN de la región V de la cadena H] - [ADN del ligador peptídico] - [ADN de la región V de la cadena L], y cebadores de PCR de ensamblaje.

Los cebadores de PCR de ensamblaje están compuestos de una combinación de un cebador que hibrida al extremo 5' del [ADN de la región V de la cadena H] y un cebador que hibrida al extremo 3' del [ADN de la región V de la cadena L]. En otras palabras, los cebadores de PCR de ensamblaje son un grupo de cebadores que se pueden usar para amplificar un ADN que codifica la secuencia de longitud completa de scFv a sintetizar. Mientras tanto, se han añadido las secuencias de nucleótidos que se pueden ligar a los ADNs de la región V al [ADN del ligador peptídico]. Así, estos ADNs se unen entre sí, y después se genera finalmente el scFv completo como producto de amplificación mediante los cebadores de PCR de ensamblaje. Una vez se generan ADNs que codifican el scFv, se pueden obtener vectores de expresión que portan estos ADNs y células recombinantes transformadas con estos vectores de expresión mediante métodos convencionales. Además, el scFv se puede obtener cultivando las células recombinantes resultantes para que expresen los ADNs que codifican el scFv.

El orden de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera a unirse entre sí no está limitado en particular, y se pueden disponer en cualquier orden. Los ejemplos de la disposición se enumeran a continuación.

[VH] ligador [VL]

[VL] ligador [VH]

$sc(Fv)_2$ es un anticuerpo de bajo peso molecular de cadena simple producido uniendo dos VHs y dos VLs mediante el uso de ligadores y similares (Hudson *et al.*, J Immunol. Methods 1999; 231: 177-189). Por ejemplo, se puede producir un $sc(Fv)_2$ uniendo scFvs por medio de un ligador.

Se prefieren los anticuerpos en los que dos VHs y dos VLs están dispuestas en el orden VH-VL-VH-VL ([VH] ligador [VL] ligador [VH] ligador [VL]) desde el extremo N-terminal del polipéptido de cadena simple. Sin embargo, el orden de las dos VHs y de las dos VLs no se limita a la disposición anterior, y pueden estar dispuestas en cualquier orden. Los ejemplos de la disposición se enumeran a continuación:

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

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

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

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

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

La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada o de la región variable de la cadena ligera en un anticuerpo de bajo peso molecular puede contener una sustitución, deleción, adición, y/o inserción. Además, la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera también pueden carecer de algunas porciones o tener añadidos otros polipéptidos, con tal de que tengan la capacidad de unirse al antígeno cuando se unen entre sí. De manera alternativa, las regiones variables se pueden quimerizar o humanizar.

En la presente descripción, los ligadores que se unen a las regiones variables del anticuerpo incluyen ligadores peptídicos arbitrarios que se pueden introducir mediante el uso de ingeniería genética, o ligadores sintéticos tales como los descritos en Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996.

Los ligadores preferidos en la presente descripción son ligadores peptídicos. Las longitudes de los ligadores peptídicos no están limitadas en particular, y los expertos en la técnica pueden seleccionar de manera adecuada las longitudes dependiendo del propósito. Las longitudes típicas son de uno a 100 aminoácidos, preferiblemente 3 a 50 aminoácidos, más preferiblemente 5 a 30 aminoácidos, y en particular preferiblemente 12 a 18 aminoácidos (por ejemplo, 15 aminoácidos).

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

Ser;

Gly-Ser;

Gly-Gly-Ser;

Ser-Gly-Gly;

Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID Nº: 82);

Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID Nº: 83);

Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID Nº: 84);

Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID Nº: 85);

Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID Nº: 86);

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

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

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

(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID Nº: 84))n; y

(Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID Nº: 85))n,

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

Los expertos en la técnica pueden seleccionar de manera adecuada la secuencia de aminoácidos del ligador peptídico dependiendo del propósito. Por ejemplo, la "n" mencionada anteriormente, que determina la longitud del ligador peptídico, es normalmente de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 o 2.

Los ligadores sintéticos (agentes de entrecruzamiento químico) incluyen agentes de entrecruzamiento que se usan de manera rutinaria para entrecruzar péptidos, por ejemplo, N-hidroxi succinimida (NHS), suberato de disuccinimidilo (DSS), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS^3), ditiobis(propionato de succinimidilo) (DSP), ditiobis(propionato de sulfosuccinimidilo) (DTSSP), etilen glicol bis(succinato de succinimidilo) (EGS), etilen glicol bis(succinato de sulfosuccinimidilo) (sulfo-EGS), tartrato de disuccinimidilo (DST), tartrato de disulfosuccinimidilo (sulfo-DST), bis[2-(succinimidoxicarboniloxi)etil]sulfona (BSOCOES), y bis[2-(sulfosuccinimidoxicarboniloxi)etil]sulfona (sulfo-BSOCOES). Estos agentes de entrecruzamiento están disponibles comercialmente.

Cuando se unen cuatro regiones variables de anticuerpos, normalmente son necesarios tres ligadores. Tales ligadores múltiples pueden ser iguales o diferentes.

Los anticuerpos de la presente descripción incluyen anticuerpos en los que se han añadido uno o más residuos de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito en la presente memoria. Además, en la presente descripción se incluyen las proteínas de fusión que son el resultado de una fusión entre uno de los anticuerpos anteriores y un segundo péptido o proteína. Las proteínas de fusión se pueden preparar ligando un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente descripción y un polinucleótido que codifica un segundo péptido o polipéptido en el marco de lectura, insertando esto en un vector de expresión, y expresando la construcción de fusión en un hospedador. Algunas técnicas conocidas para los expertos en la técnica están disponibles para este fin. El péptido o polipéptido secundario a fusionar con un anticuerpo de la presente descripción puede ser un péptido conocido, por ejemplo, FLAG (Hopp, T. P. *et al.*, BioTechnology 6, 1204-1210 (1988)), 6x His que consiste en seis residuos de His (histidina), 10x His, hemaglutinina de la gripe (HA), fragmento c-myc humano, fragmento VSV-GP, fragmento p18HIV, marcador T7, marcador HSV, marcador E, fragmento del antígeno T de SV40, marcador lck, fragmento de α-tubulina, marcador B, fragmento de la Proteína C. Otros polipéptidos secundarios a fusionar con los anticuerpos de la presente descripción incluyen, por ejemplo, GST (glutation-S-transferasa), HA (hemaglutinina de la gripe), región constante de inmunoglobulinas, β-galactosidasa, y MBP (proteína de unión a maltosa). Un polinucleótido que codifica uno de estos péptidos o polipéptidos comercialmente disponibles se puede fusionar con un polinucleótido que codifica un anticuerpo descrito en la presente memoria. El polipéptido de fusión se puede preparar expresando la construcción de fusión.

Además, los anticuerpos de la presente descripción pueden ser anticuerpos conjugados que están unidos a cualquiera de diversas moléculas, que incluyen sustancias poliméricas tales como polietilen glicol (PEG) y ácido hialurónico, sustancias radiactivas, sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, enzimas, y toxinas. Tales anticuerpos conjugados se pueden obtener modificando químicamente los anticuerpos obtenidos. Los métodos para modificar anticuerpos se han establecido en este campo (por ejemplo, documentos US 5057313 y US 5156840). En la presente memoria, los "anticuerpos" también incluyen dichos anticuerpos conjugados.

Además, los anticuerpos usados en la presente memoria pueden ser anticuerpos biespecíficos. El anticuerpo biespecífico se refiere a un anticuerpo que tiene regiones variables que reconocen epítopos diferentes en la misma molécula de anticuerpo. En la presente memoria, los anticuerpos biespecíficos pueden reconocer epítopos diferentes

en una molécula de NR10, o reconocer NR10 con un sitio de unión al antígeno y una sustancia diferente con el otro sitio de unión al antígeno.

Se conocen los métodos para producir anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos se pueden preparar, por ejemplo, uniendo dos anticuerpos que reconocen antígenos diferentes. Los anticuerpos a unir entre sí pueden ser mitades de moléculas, cada una de las cuales contiene una cadena H y una cadena L, o cuartos de moléculas que consisten solamente en una cadena H. De manera alternativa, se pueden fusionar hibridomas que producen anticuerpos monoclonales diferentes para producir una célula fusionada que produce anticuerpos biespecíficos. Además, se pueden producir anticuerpos biespecíficos mediante técnicas de ingeniería genética.

Los anticuerpos de la presente descripción pueden diferir en la secuencia de aminoácidos, el peso molecular, el punto isoeléctrico, la presencia/ausencia de cadenas de carbohidratos, y la conformación dependiendo de la célula u hospedador que produce el anticuerpo o el método de purificación como se describe más adelante. Sin embargo, se incluye un anticuerpo resultante en la presente descripción, con tal de que sea funcionalmente equivalente a un anticuerpo de la presente descripción. Por ejemplo, cuando se expresa un anticuerpo de la presente descripción en células procarióticas, por ejemplo *E. coli*, se añade un residuo de metionina en el extremo N-terminal de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo original. Tales anticuerpos se incluyen en la presente descripción.

Producción de anticuerpos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales. Tales anticuerpos monoclonales que tienen actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 se pueden obtener, por ejemplo, mediante el procedimiento siguiente: los anticuerpos monoclonales anti-NR10 se preparan mediante el uso como antígeno de NR10 o un fragmento del mismo que se obtiene de un mamífero tal como un ser humano o ratón mediante métodos conocidos, y después se seleccionan los anticuerpos que tienen actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 de los anticuerpos monoclonales anti-NR10 así obtenidos. De manera específica, el antígeno deseado o las células que expresan el antígeno deseado se usan como antígeno sensibilizante para la inmunización según métodos de inmunización convencionales. Los anticuerpos monoclonales anti-NR10 se pueden preparar fusionando las células inmunitarias obtenidas con células progenitoras conocidas mediante el uso de métodos convencionales de fusión celular, y cribándolas en busca de las células productoras de anticuerpos monoclonales (hibridomas) mediante métodos convencionales de cribado. Los animales a inmunizar incluyen, por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, ovejas, monos, cabras, asnos, vacas, caballos, y cerdos. El antígeno se puede preparar mediante el uso de la secuencia conocida del gen de NR10 según métodos conocidos, por ejemplo, mediante métodos que usan baculovirus (por ejemplo, documento WO 98/46777).

Se pueden preparar hibridomas, por ejemplo, según el método de Milstein *et al.* (Kohler, G. y Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46) o similares. Cuando la inmunogenicidad de un antígeno es baja, la inmunización se puede llevar a cabo después de unir el antígeno con una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina.

Las realizaciones de los anticuerpos de la presente descripción que tienen una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 incluyen los anticuerpos monoclonales que tienen una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 humano. Los antígenos usados para preparar los anticuerpos monoclonales que tienen una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 humano no están limitados en particular, con tal de que permitan la preparación de anticuerpos que tienen una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 humano. Por ejemplo, se sabe que existen varias variantes de NR10 humano, y se puede usar cualquier variante como inmunógeno con tal de que permita la preparación de anticuerpos que tengan una actividad de unión y/o neutralizante hacia NR10 humano. De manera alternativa, con la misma condición, se puede usar un fragmento peptídico de NR10 o una proteína en la que se han introducido mutaciones artificiales en la secuencia de NR10 natural como inmunógeno. NR10.3 humano es uno de los inmunógenos preferidos en la preparación de anticuerpos que tienen una actividad de unión y neutralizante hacia NR10 en la presente invención.

Además, la actividad de unión y/o neutralizante del anticuerpo hacia NR10 se puede medir, por ejemplo, observando el efecto de inhibición del crecimiento de la línea celular dependiente de IL-31 como se describe en los Ejemplos.

Mientras tanto, también se pueden obtener anticuerpos monoclonales mediante la inmunización con ADN. La inmunización con ADN es un método en el que un vector de ADN construido de forma que el gen que codifica una proteína antigénica se puede expresar en un animal a inmunizar se administra al animal, y el inmunógeno se expresa dentro del cuerpo del animal para proporcionar la inmunoestimulación. En comparación con los métodos de inmunización habituales basados en la administración de antígenos proteicos, se espera que la inmunización con ADN sea ventajosa ya que:

- permite la inmunoestimulación a la vez que se conserva la estructura de una proteína de membrana; y

- no es necesario purificar el inmunógeno.

Por otra parte, es difícil combinar la inmunización con ADN con un medio inmunoestimulador tal como un adyuvante.

Para obtener un anticuerpo monoclonal mediante la inmunización con ADN, primero, se administra un ADN que

codifica NR10 a un animal para inmunizarlo. El ADN que codifica NR10 se puede sintetizar mediante métodos conocidos tales como PCR. El ADN resultante se inserta en un vector de expresión adecuado, y se administra al animal a inmunizar. Los vectores de expresión que se pueden usar incluyen vectores de expresión disponibles comercialmente, tales como pcDNA3.1. El vector se puede administrar al organismo vivo mediante métodos convencionales. Por ejemplo, la inmunización con ADN se puede llevar a cabo introduciendo partículas de oro revestidas con el vector de expresión en las células mediante una pistola de genes. El refuerzo mediante el uso de células que expresan NR10 tras la inmunización con ADN es un método preferido para producir un anticuerpo monoclonal.

Una vez que se inmuniza al mamífero como se describió anteriormente y se confirma que se ha incrementado el nivel sérico de un anticuerpo deseado, se recogen las células inmunitarias del mamífero y se someten a fusión celular. Las células inmunitarias preferidas son las células de bazo, en particular.

Se usan células de mieloma de mamífero para la fusión con las células inmunitarias anteriores. Se prefiere que las células de mieloma tengan marcadores de selección adecuados para el cribado. El marcador de selección se refiere a un fenotipo que permite (o que no permite) la supervivencia en condiciones de cultivo particulares. Los marcadores de selección conocidos incluyen la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (más adelante en la presente memoria abreviada como "deficiencia de HGPRT") y la deficiencia de timidina quinasa (más adelante en la presente memoria abreviada como "deficiencia de TK"). Las células deficientes de HGPRT o TK exhiben sensibilidad a hipoxantina-aminopterina-timidina (más adelante en la presente memoria abreviada como "sensibilidad a HAT"). En el medio de selección HAT, las células sensibles a HAT no pueden sintetizar ADN, y por tanto morirán. Sin embargo, cuando se fusionan con células normales, pueden continuar sintetizando ADN por medio de la ruta de rescate de las células normales, y así pueden crecer incluso en medio de selección HAT.

Las células deficientes de HGPRT o TK se pueden seleccionar mediante el uso de un medio que contiene 6-tioguanina, 8-azaguanina (más adelante en la presente memoria abreviada como "8AG"), o 5'-bromodesoxiuridina. Mientras las células normales son destruidas debido a la incorporación de estos análogos de pirimidina en el ADN, las células que carecen de estas enzimas pueden sobrevivir en el medio de selección, ya que no pueden incorporar estos análogos de pirimidina. Otro marcador de selección denominado resistencia G418 confiere resistencia a antibióticos de 2-desoxiestreptamina (análogos de gentamicina) debido al gen de resistencia a neomicina. Se conocen diversas células de mieloma adecuadas para la fusión celular.

La fusión celular entre las células inmunitarias y las células de mieloma se puede llevar a cabo básicamente según métodos conocidos, por ejemplo, el método de Kohler y Milstein (Kohler. G. y Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

De manera más específica, la fusión celular se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un medio de cultivo habitual en presencia de un agente estimulador de la fusión celular. El agente estimulador de la fusión incluye, por ejemplo, polietilen glicol (PEG) y el virus Sendai (HVJ). Si es necesario, también se puede añadir un agente auxiliar tal como sulfóxido de dimetilo para mejorar la eficacia de la fusión.

Las células inmunitarias y las células de mieloma se pueden usar en una proporción determinada de manera arbitraria. Por ejemplo, la proporción de células inmunitarias respecto de las células de mieloma es preferiblemente de 1 a 10. Los medios de cultivo a usar para la fusión celular incluyen, por ejemplo, los medios que son adecuados para el crecimiento de células de una línea celular de mieloma, tales como RPMI 1640 y MEM, y otros medios de cultivo habituales usados para este tipo de cultivo celular. Además, los medios de cultivo se pueden complementar también con un complemento sérico, tal como suero bovino fetal (FCS).

Se mezclan bien cantidades predeterminadas de células inmunitarias y células de mieloma en el medio de cultivo, y después se mezclan con una disolución de PEG precalentada a 37 °C para producir células fusionadas (hibridomas). En el método de fusión celular, por ejemplo, se puede añadir PEG con un peso molecular medio de alrededor de 1.000-6.000 a las células en general a una concentración del 30% al 60% (p/v). Después, la adición sucesiva del medio de cultivo adecuado enumerado anteriormente y la extracción del sobrenadante mediante centrifugación se repite para eliminar el agente de fusión celular y similares, que son desfavorables para el crecimiento de los hibridomas.

Los hibridomas resultantes se pueden cribar mediante el uso de un medio de selección según el marcador de selección poseído por las células de mieloma usadas en la fusión celular. Por ejemplo, se pueden cribar células deficientes de HGPRT o TK cultivándolas en un medio HAT (un medio que contiene hipoxantina, aminopterina, y timidina). De manera específica, cuando se usan células de mieloma sensibles a HAT en la fusión celular, las células fusionadas con éxito con células normales se pueden cultivar selectivamente en el medio HAT. El cultivo celular mediante el uso del medio HAT anterior continúa durante un periodo suficiente de tiempo para permitir que mueran todas las células excepto los hibridomas deseados (células sin fusionar). De manera específica, en general, los hibridomas deseados se pueden seleccionar cultivando las células durante un tiempo de varios días a varias semanas. Después, se puede realizar el cribado y la clonación simple de los hibridomas que producen un anticuerpo de interés llevando a cabo métodos habituales de dilución limitante. De manera alternativa, se pueden preparar anticuerpos que reconocen NR10 mediante el método descrito en el documento WO 03/104453.

El cribado y la clonación simple de un anticuerpo de interés se pueden llevar a cabo de manera adecuada mediante métodos de cribado conocidos basados en la reacción antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, un antígeno se une a un portador tal como microesferas hechas de poliestireno o similares, y placas de microtitulación de 96 pocillos disponibles comercialmente, y después se hace reaccionar con el sobrenadante de cultivo del hibridoma. A continuación, el portador se lava y después se hace reaccionar con un anticuerpo secundario marcado con una enzima o similar. Cuando el sobrenadante de cultivo contiene un anticuerpo de interés reactivo hacia el antígeno sensibilizante, el anticuerpo secundario se une al portador por medio de este anticuerpo. Finalmente, el anticuerpo secundario unido al portador se detecta para determinar si el sobrenadante de cultivo contiene el anticuerpo de interés. Los hibridomas que producen un anticuerpo deseado capaz de unirse al antígeno se pueden clonar mediante el método de dilución limitante o similar. Preferiblemente, se puede usar no solamente el antígeno usado para la inmunización, sino también una proteína NR10 sustancialmente equivalente a él como antígeno para este fin. Por ejemplo, se puede usar como antígeno una línea celular que expresa NR10, el dominio extracelular de NR10, o un oligopéptido compuesto de una secuencia de aminoácidos parcial que constituye el dominio.

Además del método anteriormente descrito para preparar hibridomas por medio de la inmunización de un animal no humano con un antígeno, los anticuerpos de interés se pueden obtener también sensibilizando linfocitos humanos con un antígeno. De manera específica, primero, los linfocitos humanos se sensibilizan con una proteína NR10 *in vitro*. Después, los linfocitos sensibilizados se fusionan con una pareja de fusión adecuada. Por ejemplo, se pueden usar células de mieloma derivadas de seres humanos con la capacidad de dividirse permanentemente como pareja de fusión (véase la Solicitud de Patente Japonesa (Publicación Kokoku) Nº (JP-B) H1-59878 (solicitud de patente japonesa examinada y aprobada, publicada para oposición). Los anticuerpos obtenidos mediante este método son anticuerpos humanos que tienen una actividad de unión a la proteína NR10.

La secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo anti-NR10 obtenido mediante el método anteriormente descrito o similar, y su secuencia de aminoácidos, se pueden obtener mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Basándose en la secuencia obtenida del anticuerpo anti-NR10, el anticuerpo anti-NR10 se puede preparar, por ejemplo, mediante técnicas de recombinación genética conocidas para los expertos en la técnica. De manera específica, se puede construir un polinucleótido que codifica un anticuerpo basándose en la secuencia del anticuerpo que reconoce NR10, insertarlo en un vector de expresión, y después expresarlo en células hospedadoras adecuadas (véase, por ejemplo, Co, M. S. *et al.*, J. Immunol. (1994)152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. y Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663; Rousseaux, J. *et al.*, Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669; Bird, R. E. y Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137).

Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript, y pCR-Script. De manera alternativa, cuando se desea subclonar y escindir el cADN, los vectores incluyen, por ejemplo, pGEM-T, pDIRECT, y pT7, además de los vectores descritos anteriormente. Los vectores de expresión son especialmente útiles cuando se usan los vectores para producir los anticuerpos de la presente invención. Por ejemplo, cuando se desea expresarlos en *E. coli* tal como JM109, DH5α, HB101, y XL1-Blue, los vectores de expresión no solamente tienen las características anteriormente descritas que permiten la amplificación de los vectores en *E. coli*, sino que también deben portar un promotor que permita la expresión eficaz en *E. coli*, por ejemplo, el promotor lacZ (Ward *et al.*, Nature (1989) 341, 544-546; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), promotor araB (Better *et al.*, Science (1988) 240, 1041-1043), promotor T7 o similares. Tales vectores incluyen pGEX-5X-1 (Pharmacia), "sistema QIAexpress" (Qiagen), pEGFP, o pET (en este caso, el hospedador es preferiblemente BL21 que expresa la ARN polimerasa de T7), además de los vectores descritos anteriormente.

Los vectores pueden contener secuencias señal para la secreción del anticuerpo. Como secuencia señal para la secreción del anticuerpo, se puede usar una secuencia señal pelB (Lei, S. P. *et al* J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) cuando se secreta una proteína en el periplasma de *E. coli*. El vector se puede introducir en las células hospedadoras mediante métodos que usan cloruro cálcico o electroporación, por ejemplo.

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

Cuando se desea la expresión en células animales tales como las células CHO, COS, y NIH3T3, los vectores deben tener un promotor esencial para la expresión en las células, por ejemplo, el promotor de SV40 (Mulligan *et al.*, Nature (1979) 277, 108), el promotor de MMLV-LTR, el promotor de EF1α (Mizushima *et al.*, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322), y el promotor de CMV, y más preferiblemente tienen un gen para seleccionar las células transformadas (por ejemplo, un gen de resistencia a fármacos que permite el análisis mediante el uso de un agente

(neomicina, G418, o similares). Los vectores con tales características incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, y pOP13, por ejemplo.

Además, se puede usar el siguiente método para la expresión génica y amplificación génica estable en células: Se introduce en células CHO deficientes de una ruta de síntesis de ácidos nucleicos un vector (por ejemplo, pSV2-dhfr (Molecular Cloning, 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) que porta un gen DHFR que compensa la deficiencia, y el vector se amplifica mediante el uso de metotrexato (MTX). De manera alternativa, se puede usar el siguiente método para la expresión génica transitoria: Se transforman células COS con un gen que expresa el antígeno T de SV40 en su cromosoma con un vector (pcD y similares) con un origen de replicación de SV40. También se pueden usar orígenes de replicación derivados de poliomavirus, adenovirus, papilomavirus bovino (BPV), y similares. Para amplificar el número de copias del gen en las células hospedadoras, los vectores de expresión pueden portar además marcadores de selección tales como el gen de aminoglicósido transferasa (APH), el gen de timidina quinasa (TK), el gen de xantina-guanina fosforribosiltransferasa (Ecogpt) de *E. coli*, y el gen de dihidrofolato reductasa (dhfr).

Los anticuerpos de la presente invención obtenidos mediante los métodos descritos anteriormente se pueden aislar del interior de las células hospedadoras o del exterior de las células (el medio, o similares), y purificarlos hasta homogeneidad. Los anticuerpos se pueden aislar y purificar mediante métodos rutinarios usados para aislar y purificar anticuerpos, y el tipo de método no está limitado. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden aislar y purificar seleccionando y combinando de manera adecuada la cromatografía en columna, filtración, ultrafiltración, desalación, precipitación con disolventes, extracción con disolventes, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, isoelectroenfoque, diálisis, recristalización, y similares.

Las cromatografías incluyen, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía en fase inversa, y cromatografía de adsorción (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak *et al*., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Los métodos cromatográficos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo mediante el uso de cromatografía líquida, por ejemplo, HPLC y FPLC. Las columnas que se pueden usar para la cromatografía de afinidad incluyen las columnas de proteína A y las columnas de proteína G. Las columnas que usan la proteína A incluyen, por ejemplo, Hyper D, POROS, y Sepharose FF (GE Amersham Biosciences). La presente invención incluye los anticuerpos sumamente purificados mediante el uso de estos métodos de purificación.

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

Composiciones farmacéuticas

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

En la presente invención, la enfermedad inflamatoria se refiere a enfermedades con características patológicas implicadas en reacciones citológicas e histológicas que se dan en los vasos sanguíneos afectados y los tejidos adyacentes en respuesta a una lesión o estimulación anormal provocada por agentes físicos, químicos, o biológicos (Stedman's Medical Dictionary, 5ª Ed., MEDICAL VIEW CO., 2005). En general, las enfermedades inflamatorias incluyen dermatitis (dermatitis atópica, dermatitis crónica, y similares), enfermedades inflamatorias intestinales (colitis y similares), asma, artritis (artritis reumatoide, osteoartritis, y similares), bronquitis, enfermedades autoinmunitarias Th2, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, GVHD crónica, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, dolor lumbar, gota, inflamación tras cirugía o lesión, edema, neuralgia, laringofaringitis, cistitis, hepatitis (esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica, y similares), hepatitis B, hepatitis C, arteriosclerosis, y prurito.

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

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

de las enfermedades inflamatorias.

Los agentes terapéuticos de la presente invención se pueden usar también con fines preventivos.

El anticuerpo anti-NR10 de la presente invención se puede preparar en forma de formulaciones según los métodos habituales (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, última edición, Mark Publishing Company, Easton, EE.UU.). Además, pueden contener vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables si es necesario. Por ejemplo, pueden contener tensioactivos (por ejemplo, PEG y Tween), excipientes, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes tamponadores (por ejemplo, ácido fosfórico, ácido cítrico, y otros ácidos orgánicos), agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), agentes de suspensión, agentes isotónicos, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, promotores de la fluidez, y correctores. Sin embargo, sin limitarse a estos, los agentes para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias de la presente invención pueden contener otros vehículos usados habitualmente. Tales vehículos incluyen de manera específica ácido silícico anhidro ligero, lactosa, celulosa cristalina, manitol, almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilacetaldietilaminoacetato, polivinilpirrolidona, gelatina, triglicérido de ácidos grasos de cadena media, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, sacarosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, y sal inorgánica. Los agentes pueden contener también otros polipéptidos de bajo peso molecular, proteínas tales como albúmina de suero, gelatina, e inmunoglobulina, y aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina, y lisina. Cuando se prepara el anticuerpo anti-NR10 en forma de una disolución acuosa para inyección, el anticuerpo anti-NR10 se puede disolver en una disolución isotónica que contiene, por ejemplo, solución salina fisiológica, dextrosa, u otros adyuvantes. Los adyuvantes pueden incluir, por ejemplo, D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, y cloruro sódico. Además, se pueden usar de manera simultánea agentes solubilizantes adecuados, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, etanol), polialcoholes (por ejemplo, propilen glicoles y PEGs), y detergentes no iónicos (polisorbato 80 y HCO-50).

Si es necesario, los anticuerpos anti-NR10 se pueden encapsular en microcápsulas (microcápsulas hechas de hidroximetilcelulosa, gelatina, poli(metacrilato de metilo), y similares), y transformarlos en componentes de sistemas de administración de fármacos coloidales (liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas, y nanocápsulas) (por ejemplo, véase "Remington's Pharmaceutical Science 16ª edición" &, Oslo Ed. (1980)). Además, se conocen los métodos para producir fármacos de liberación sostenida, y se pueden aplicar a los anticuerpos anti-NR10 (Langer *et al*., J. Biomed. Mater. Res. (1981) 15, 167-277; Langer, Chem. Tech. (1982) 12, 98-105; Patente de EE.UU. Nº 3.773.919; Solicitud de Patente Europea (EP) Nº 58.481; Sidman *et al*., Biopolymers (1983) 22, 547-56; documento EP 133.988).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar de manera oral o parenteral, pero preferiblemente se administran de manera parenteral. De manera específica, los agentes se administran a los pacientes mediante inyección o administración percutánea. Las inyecciones incluyen, por ejemplo, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, e inyecciones subcutáneas, para la administración sistémica o local. Los agentes se pueden administrar en sitios en los que se debe inhibir la inflamación, o las áreas alrededor de los sitios mediante infusión local, en particular inyección intramuscular. Los métodos de administración se pueden seleccionar de manera adecuada según la edad y el estado del paciente. Se puede seleccionar la dosis de administración individual, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,0001 a 100 mg del ingrediente activo por kg de peso corporal. De manera alternativa, por ejemplo, cuando los agentes se administran a pacientes humanos, la dosis del ingrediente activo se puede seleccionar dentro del intervalo de 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal. La dosis de administración individual contiene preferiblemente, por ejemplo, alrededor de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal del anticuerpo de la presente invención. Sin embargo, la dosis de un agente para prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

[Ejemplos]

Más adelante en la presente memoria, la presente invención se describirá de manera específica con referencia a los Ejemplos.

[Ejemplo 1] Preparación de hibridomas

1.1. Preparación de plásmidos de NR10 para ser humano y mono cinomolgo para la inmunización con ADN

1.1.1. Preparación de vectores de expresión para hNR10 y cynNR10

Se insertó NR10 humano (secuencia de nucleótidos, SEQ ID Nº: 75; secuencia de aminoácidos, SEQ ID Nº: 76) en el vector de expresión pMacII, que expresa una proteína bajo control del promotor de β-actina de ratón (documento WO2005/054467), para preparar un vector de expresión para hNR10. De la misma manera, se construyó un vector de expresión para cynNR10 de NR10 de mono cinomolgo (secuencia de nucleótidos, SEQ ID Nº: 65; secuencia de aminoácidos, SEQ ID Nº: 66).

1.1.2. Preparación de un cartucho de ADN

Para usar el vector de expresión de hNR10 o cynNR10 preparado en 1.1.1 para la inmunización de ratones con

ADN, se usó el kit Helios Gene Gun Cartridge (BIO-RAD) para producir un cartucho de ADN para cada ADN que permitiese la inmunización con 1 µg de ADN cada vez.

1.2. Preparación de hibridomas productores de anticuerpo anti-NR10 humano

1.2.1. Preparación de hibridomas mediante el uso de ratones inmunizados con NR10 humano o de mono cinomolgo

Se inmunizaron diez ratones Balb/c (hembras; seis semanas de edad al comienzo de la inmunización; Charles River Laboratories, Japón) con NR10 humano o de mono cinomolgo mediante el siguiente procedimiento. Para la inmunización primaria, los ratones se inmunizaron con el cartucho de ADN preparado con el vector de expresión hNR10 mediante el uso del sistema Helios Gene Gun (BIO-RAD). Una semana más tarde, se llevó a cabo una inmunización secundaria mediante el sistema Helios Gene Gun (BIO-RAD) mediante el uso del cartucho de ADN preparado con el vector de expresión cynNR10. La tercera y posteriores inmunizaciones se llevaron a cabo a intervalos de una semana mediante el uso de los vectores de expresión hNR10 y cynNR10 alterativamente. Después de confirmar que el título de anticuerpos séricos hacia NR10 humano fue elevado, se administró de manera intravenosa una proteína humana NR10 (dominio extracelular) (Ejemplo de Referencia 4) diluida con PBS(-) a 10 µg/cabeza como inmunización final. Cuatro días tras la inmunización final, las células de bazo de ratón se fusionaron con células P3X63Ag8U.1 de mieloma de ratón (abreviadas como P3U1; ATCC CRL-1597) mediante un método convencional con el uso de PEG1500 (Roche Diagnostics). Las células fusionadas resultantes, es decir, los hibridomas, se cultivaron en RPMI1640 complementado con un 10% de FBS (abreviado más adelante en la presente memoria como 10% de FBS/RPMI1640).

1.2.2. Selección de hibridomas

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

Después de nueve o diez días desde la fusión, se recogieron las colonias de hibridomas y cada colonia se sembró en cada pocillo de placas de 96 pocillos que contenían el medio de selección HAT (10% de FBS/RPMI1640, 2 %vol de concentrado 50x de HAT (Dainippon Pharmaceutical), y 5 %vol de BM-Condimed H1 (Roche Diagnostics)). Después de tres a cuatro días de cultivo, se recogió el sobrenadante de cultivo de cada pocillo para determinar la concentración de IgG de ratón en el sobrenadante. Los sobrenadantes de cultivo en los que se detectó la IgG de ratón se analizaron en busca de una actividad neutralizante mediante el uso de una línea de células dependientes de IL-31 humana (células hNR10/hOSMR/BaF3; Ejemplo de Referencia 2), y se obtuvieron varios clones que tenían una actividad neutralizante intensa hacia NR10 (Fig. 3). Se obtuvieron clones que inhibían el crecimiento inducido por IL-31 humana de las células de una manera dependiente de la concentración e inhibían el crecimiento inducido por IL-31 de mono cinomolgo de las células (células cynNR10/cynOSMR/BaF3; Ejemplo de Referencia 2) de una manera dependiente de la concentración (Fig. 4).

[Ejemplo 2] Preparación de anticuerpos quiméricos

Preparación de vectores de expresión para anticuerpos quiméricos

Se extrajeron los ARNs totales de los hibridomas mediante el uso de kits RNeasy Mini (QIAGEN), y se sintetizaron cADNs a partir de ellos mediante el uso del kit de amplificación de cADN SMART RACE (BD Biosciences). Los genes de la región variable del anticuerpo se aislaron mediante PCR con el uso de la ADN polimerasa PrimeSTAR HS (TaKaRa), mezcla de cebadores universales A 10x adjuntados con el kit de amplificación de cADN SMART RACE (BD Biosciences), y cebadores diseñados para cada región constante del anticuerpo (cadena H, mIgG1-rnot; cadena L, mIgK-rnot). La secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN aislado se determinó con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems), mediante el uso del kit BigDye Terminator Cycle Sequencing (Applied Biosystems) según el método descrito en el manual de instrucciones adjunto. Las secuencias de aminoácidos determinadas de la cadena H y de las regiones variables de la cadena L de los anticuerpos de ratón NS18, NS22, NS23, y NS33 se muestran en las Figs. 1 y 2, respectivamente.

Cada uno de los fragmentos de la cadena H y L resultantes se sometieron a PCR mediante el uso de la ADN Polimerasa PrimeSTAR HS (TaKaRa) y los grupos de cebadores mostrados en la Tabla 1. Los fragmentos amplificados resultantes se ligaron con la región constante (γ1 o γ2 humanas, y κ humana, respectivamente), y después se insertaron en un vector de expresión de células animales. La secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN se determinó con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems), mediante el uso del kit BigDye Terminator Cycle Sequencing (Applied Biosystems) según el método descrito en el manual de instrucciones adjunto.

Tabla 1

	Secuencia (5' →3')	SEQ ID Nº:
mIgG1-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTATTTACCAGGAGAGTGGGAGAG	90
mIgk-rnot	TAATAGCGGCCGCTCATTAACACTCATTCCTGTTGAAGCT	91
mNS18H-feco	GACGAATTCCACCATGGGATGGAGCTGGATCTT	92
mNS18L-feco	GACGAATTCCACCATGAGTGTGCCCACTCAGGT	93
mNS33H-feco	GACGAATTCCACCATGGAATGTAACTGGATACT	94
mNS33L-feco	GACGAATTCCACCATGGATTTTCTGGTGCAGAT	95

	Cebador directo	Cebador inverso
Cadena H de NS18	mNS18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS18	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS22	Mns18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS22	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS23	mNS18H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS23	mNS18L-feco	mIGK-rnot
Cadena H de NS33	mNS33H-feco	mIG1-rnot
Cadena L de NS33	mNS33L-feco	mIGK-rnot

Preparación de anticuerpos quiméricos

Se suspendió la línea celular de cáncer de riñón embrionario humano HEK293H (Invitrogen) en DMEM (Invitrogen) complementado con un 10% de suero bovino fetal (Invitrogen), y se sembraron 10 ml de células en placas para células adherentes (10 cm de diámetro; CORNING) a una densidad celular de 6 x 10^5 células/ml. Las células se incubaron en un incubador de CO_2 (37 °C, 5% de CO_2) durante todo un día y una noche. Después, se eliminó el medio mediante aspiración, y se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen). El medio CHO-S-SFMII se añadió a la mezcla preparada de ADN plasmídico (13,8 µg en total) hasta un volumen de 700 µl. Esto se mezcló con 20,7 µl de 1 µg/ml de polietilenimina (Polysciences Inc.), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La disolución se añadió a las células en cada placa. Las células se incubaron en un incubador de CO_2 (37 °C, 5% de CO_2) durante cuatro a cinco horas. Después, se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen), y las células se incubaron en un incubador de CO_2 durante tres a cuatro días. Los sobrenadantes de cultivo se recogieron y después se centrifugaron (aprox. 2000 g, cinco minutos, temperatura ambiente) para eliminar las células. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,22 µm MILLEX®-GV (Millipore). Cada muestra se almacenó a 4 °C hasta su uso. Los anticuerpos se purificaron a partir de los sobrenadantes mediante el uso de Proteína G-Sepharose (Amersham Biosciences). Los anticuerpos purificados se concentraron con Amicon Ultra 15 (Millipore), y después el disolvente se sustituyó con PBS(-) que contenía un 0,05% de NaN_3 mediante el uso de columnas de desalación PD-10 (Amersham Biosciences). Se midió la absorbancia a 280 nm con un espectrofotómetro ND-1000 (NanoDrop), y se determinaron las concentraciones mediante el método de Pace *et al.* (Protein Science (1995) 4: 2411-2423).

Estudio de la actividad de NS22 quimérico

Se estudió la actividad de neutralización de hIL-31 mediante el uso de la línea celular hNR10/hOSMR/BaF3, que crece de una manera dependiente de la dosis de hIL-31, como se describe más adelante.

Se prepararon las células hNR10/hOSMR/BaF3 a 1,5 x 10^5 células/ml mediante el uso de un medio RPMI1640 (GIBCO) que contenía un 10% de FBS (MOREGATE) y 1% de Penicilina-Estreptomicina (Invitrogen). Se añadió hIL-31 (R&D Systems) a una alícuota de las células hasta una concentración final de 4 ng/ml (IL-31(+); conc. final: 2 ng/ml). La suspensión celular restante se usó como IL-31(-). El NS22 purificado se ajustó a 2 µg/ml mediante el uso del medio, y se prepararon ocho diluciones en serie a una proporción de dilución común de 3 (conc. final: 1 µg/ml o menos). Se añadieron 50 µl de la suspensión celular y de la dilución de NS22 quimérico (γ1, κ humanas) a cada pocillo de placas de fondo plano de 96 pocillos (CORNING), y las células se cultivaron en un incubador de CO_2 al 5% a 37 °C durante dos días. Tras el cultivo, se añadieron 20 µl de una mezcla de cantidades iguales del kit de recuento celular 8 (Dojindo) y PBS a cada pocillo, y se midió la absorbancia (450 nm/620 nm) (TECAN, SUNRISE

CLASSIC). Después de dejar que la reacción continuase durante dos horas en un incubador de CO_2 al 5% a 37 °C, se midió de nuevo la absorbancia. La actividad neutralizante de NS22 se presentó como una tasa de inhibición mediante el uso de un valor obtenido restando el valor en la hora 0 del valor en la hora 2. El resultado mostró que NS22 inhibió el crecimiento inducido por IL-31 de la línea celular hNR10/hOSMR/BaF3 de una manera dependiente de la concentración. Esto demuestra que NS22 tiene una actividad neutralizante hacia la señalización de IL-31 humana (Fig. 5).

La actividad neutralizante de IL-31 se estudió como se describe más adelante mediante el uso de la línea celular DU145 (línea celular de cáncer de próstata humano), en la que se induce la producción de IL-6 tras la estimulación con IL-31.

Se prepararon células DU145 a 2,5 x 10^5 células/ml en MEM (Invitrogen) que contenía un 10% de FBS (MOREGATE), 2 mmol/l de L-glutamina (Invitrogen), y 1 mmol/l de piruvato sódico (SIGMA), y se dispensaron alícuotas de 200 µl en cada pocillo de placas de 48 pocillos (CORNING). Las células se incubaron a 37 °C con un 5% de CO_2 durante la noche. El NS22 quimérico purificado (γ1, κ humanas) se diluyó hasta 100 µg/ml con MEM que contenía un 10% de FBS, 2 mmol/l de L-glutamina, y piruvato sódico. Mediante el uso de esta disolución, se prepararon seis diluciones en serie a una proporción de dilución común de 5. Cada dilución se combinó con 100 ng/ml de interleucina humana 31 (R&D Systems) a una proporción de 1:1, y se añadió una alícuota de 50 µl a cada pocillo. Después de dos días de cultivo a 37 °C con un 5% de CO_2, se determinó la concentración de IL-6 en el sobrenadante de cultivo mediante el uso del kit de revelado de ELISA DuoSet (R&D Systems). La actividad neutralizante de NS22 se estudió determinando la tasa de inhibición (%). De manera específica, suponiendo la concentración de IL-6 en ausencia de IL-31 (A) como la actividad inhibitoria máxima (100% de inhibición) y la concentración de IL-6 en presencia de IL-31 sin NS22 (B) como sin actividad inhibitoria (0% de inhibición), se determinó la concentración de IL-6 en presencia de IL-31 y NS22 (C) según la fórmula siguiente:

Tasa de inhibición (%) = (B−C)/(B−A) × 100

El resultado mostró que NS22 inhibió la producción de IL-6 inducida por IL-31 en la línea celular DU145 de una manera dependiente de la concentración, y así demostró que NS22 tuvo una actividad neutralizante hacia la señalización con IL-31 humana (Fig. 6).

Estudio de la competición del anticuerpo anti-NR10 quimérico con IL-31

Se marcó IL-31 humana (R&D Systems) con el tinte reactivo monofuncional azul FMAT (Applied Biosystems). Se mezclaron 100 µl de hIL-31 preparados a 0,5 mg/ml mediante el uso de tampón de fosfato sódico 50 mM (pH 8,0) con 5,25 µl de 25 nmoles de azul FMAT disueltos en DMSO (Junsei). Después de agitar en vórtex, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción de conjugación de azul FMAT con hIL-31 se terminó añadiendo 5 µl de Tris-HCl 1 M (pH 7,4) y 1,1 µl de un 10% de Tween20, y después la hIL-31 marcada con azul FMAT y el azul FMAT sin reaccionar se separaron mediante filtración en gel con el uso de una columna Superdex 75 (GE Healthcare, 17-0771-01) con una disolución de revelado del 0,1% de Tween20/PBS.

Se analizaron los anticuerpos por su actividad de inhibición de la unión IL-31/NR10 mediante el uso de células CHO que expresaban hNR10 como se describe más adelante.

NS22 y NA633 (la región constante de cada uno es γ1, κ) se diluyeron a una concentración adecuada mediante el uso de tampón de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 140 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, $MgCl_2$ 3 mM, 2% de FBS, 0,01% de NaN_3), y después se prepararon siete diluciones en serie a una proporción de dilución común de 2. Las diluciones se añadieron a 40 µl/pocillo a las placas (placas FMAT de 96 pocillos; Applied Biosystems). Después, la hIL-31 marcada con azul FMAT se diluyó 400 veces con tampón de ensayo y se añadió a 20 µl/pocillo. Finalmente, las suspensiones celulares ajustadas a 2,5 x 10^5 células/ml mediante el uso de tampón de ensayo se añadieron a 40 µl/pocillo (final 1 x 10^4 células/pocillo). Dos horas tras la adición de las células, se determinó la fluorescencia (FL1) mediante el uso del sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems). El resultado mostró que NS22 inhibió la unión de hIL-31/hNR10 de una manera dependiente de la dosis, y demostró que su actividad fue superior a la de NA633 (Fig. 7).

[Ejemplo 3] Competición del anticuerpo anti-NR10 hacia NR10

El anticuerpo NS22 purificado a partir de un sobrenadante de cultivo de hibridomas se marcó con azul FMAT (Applied Biosystems, 4328853). Se mezclaron 170 µl de NS22 preparado a 1 mg/ml en PBS con 17 µl de disolución de $NaHCO_3$ 1 M y 3,4 µl de azul FMAT (17 nmoles) disuelto en DMSO. Después de agitar en vórtex, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción de conjugación de azul FMAT con NS22 se terminó añadiendo 8 µl de Tris-HCl 1 M (pH 7,4) y 1,9 µl de un 1% de Tween20, y después el NS22 marcado con azul FMAT (azul FMAT-NS22) y el azul FMAT sin reaccionar se separaron mediante filtración en gel con el uso de una columna Superdex 75 (GE Healthcare, 17-0771-01) con una disolución de revelado del 0,01% de Tween20/PBS.

Cada anticuerpo se examinó en función de la inhibición de la unión del azul FMAT-NS22 preparado a células CHO que expresaban hNR10 (Ejemplo de Referencia 3) mediante el uso del sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems, 4342920). Los anticuerpos anti-NR10 quiméricos (la región constante de cada uno es γ1, κ) se

añadieron a diversas concentraciones a cada pocillo que contenía 7500 células y 8,8 x 10^{-2} µg/ml de azul FMAT-NS22. Las células se dejaron reposar en la oscuridad durante cuatro horas, y después se midió la señal fluorescente del azul FMAT unido a las células. La reacción se llevó a cabo en Hepes-KOH 10 mM que contenía $CaCl_2$ 2,5 mM, $MgCl_2$ 3 mM, NaCl 140 mM, 2% de FBS, y 0,01% de $NaNO_3$. El resultado se muestra en la Fig. 8. El valor de fluorescencia FL1, que representa la unión de azul FMAT-NS22 a las células que expresaban NR10, se redujo con el incremento de la concentración de anticuerpo NS22 o NS23. Por otra parte, FL1 apenas se redujo con el incremento de la concentración del anticuerpo NA633 (Ejemplo de Referencia 6) (Fig. 8).

[Ejemplo 4] Humanización del anticuerpo NS22

Selección de cada secuencia estructural

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

Preparación de la región variable para el NS22 humanizado H0L0

Se diseñaron oligo ADNs sintéticos para cada una de las cadenas H y L para construir las regiones variables del NS22 humanizado en las que las CDRs de NS22 se injertan en las FRs usadas para la humanización. Los oligo ADNs sintéticos respectivos se mezclaron, y después se sometieron a PCR de ensamblaje para construir un gen que codificaba la región variable del NS22 humanizado. La PCR de ensamblaje se llevó a cabo mediante el uso de KOD-Plus (TOYOBO) según las condiciones siguientes. Una mezcla de reacción que contenía 10 pmol de oligo ADNs sintéticos y el tampón de PCR adjunto, dNTPs, $MgSO_4$, y KOD-Plus se calentó a 94 °C durante cinco minutos. La mezcla se sometió después a dos ciclos de PCR de 94 °C durante dos minutos, 55 °C durante dos minutos, y 68 °C durante dos minutos. Después, se añadieron 10 pmol de un cebador en el que se había añadido un sitio de restricción y una secuencia Kozak en el extremo 5' de la región variable, y de un cebador en el que se había añadido un sitio de restricción en el extremo 3' de la región variable, y se sometió a 35 ciclos de PCR de 94 °C durante 30 segundos, 55 °C durante 30 segundos, y 68 °C durante un minuto para producir un fragmento amplificado. El fragmento amplificado resultante se clonó en un vector de clonación TOPO TA (TOYOBO), y se determinó su secuencia de nucleótidos mediante secuenciación. Las regiones variables construidas se combinaron con las regiones constantes para preparar H0-SKSC (SEQ ID Nº: 54) y L0 (SEQ ID Nº: 56). La construcción resultante se insertó en un vector de expresión capaz de expresar el gen insertado en las células animales. La secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN se determinó mediante el uso del kit BigDye Terminator Cycle Sequencing (Applied Biosystems) con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3730xL o con el secuenciador de ADN ABI PRISM 3700 (Applied Biosystems), según el método descrito en el manual de instrucciones adjunto.

Preparación de la región variable para el NS22 humanizado H1

Se generó H1-SKSC (SEQ ID Nº: 130) sustituyendo la glutamina (E) de la posición de numeración de Kabat 73 de FR3 de H0-SKSC (SEQ ID Nº: 54) con lisina (K). El mutante se preparó mediante el uso del kit de mutagénesis dirigida QuikChange disponible comercialmente (Stratagene) según el manual de instrucciones adjunto.

Expresión del anticuerpo convertido en IgG

La expresión del anticuerpo se llevó a cabo mediante el método descrito más adelante. La línea celular derivada de células de cáncer renal fetal humano HEK293H (Invitrogen) se suspendió en DMEM (Invitrogen) que contenía un 10% de suero bovino fetal (Invitrogen), y se sembraron 10 ml de células a una densidad de 5-6 x 10^5 células/ml en placas para células adherentes (10 cm de diámetro; CORNING). Las células se incubaron en un incubador de CO_2 (37 °C, 5% de CO_2) durante todo un día y una noche. Después, se eliminó el medio mediante aspiración, y se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen) a las células. La mezcla de ADN plasmídico preparado (13,8 µg en total) se mezcló con 20,7 µl de 1 µg/ml de polietilenimina (Polysciences Inc.) y 690 µl de medio CHO-S-SFMII, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se añadió a las células en cada placa, y las células se incubaron en un incubador de CO_2 (5% de CO_2, 37 °C) durante cuatro a cinco horas. Después, se añadieron 6,9 ml de medio CHO-S-SFMII (Invitrogen), y las células se incubaron en un incubador de CO_2 durante tres días. El sobrenadante de cultivo se recogió y se centrifugó (aprox. 2000 g, cinco minutos, temperatura ambiente) para eliminar las células. El sobrenadante se esterilizó después mediante filtración a través de un filtro de 0,22 µm MILLEX®-GV (Millipore). Cada muestra se almacenó a 4 °C hasta su uso.

Purificación del anticuerpo convertido en IgG

Se añadieron 50 µl de rProtein A Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences) suspendido en TBS al sobrenadante de cultivo obtenido, y se mezcló mediante inversión a 4 °C durante cuatro horas o más. La disolución se transfirió a un cono de filtración de 0,22 µm de Ultrafree®-MC (Millipore). Después de tres lavados con 500 µl de TBS, la resina de rProtein A Sepharose™ se suspendió en 100 µl de disolución acuosa de acetato sódico 50 mM (pH

3,3), y se dejó reposar durante tres minutos para eluir el anticuerpo. La disolución se neutralizó inmediatamente añadiendo 6,7 µl de Tris-HCl 1,5 M (pH 7,8). La elución se llevó a cabo dos veces, y se obtuvieron 200 µl de anticuerpo purificado. 2 µl de la disolución que contenía anticuerpo se sometieron a análisis en el espectrofotómetro ND-1000 (NanoDrop) (Espectrofotómetro Thermo Scientific NanoDrop™ 1000 (Thermo Scientific)) o 50 µl se sometieron a análisis en el espectrofotómetro DU-600 (BECKMAN) para medir la absorbancia a 280 nm, y se calculó la concentración de anticuerpo mediante el método de Pace *et al*. (Protein Science (1995) 4: 2411-2423).

Medida de la competición con IL-31 mediante el uso de FMAT

Se analizaron los anticuerpos por su actividad de inhibición de la unión IL-31/NR10 mediante el uso de células CHO que expresaban hNR10 como se describe más adelante. El anticuerpo NS22 quimérico y NS22_H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) se diluyeron a una concentración adecuada mediante el uso de tampón de ensayo (HEPES 10 mM, NaCl 140 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, $MgCl_2$ 3 mM, 2% de FBS, 0,01% de NaN_3, pH 7,4), y además se prepararon ocho diluciones en serie a una proporción de dilución común de 2. Las diluciones se añadieron a 40 µl/pocillo a placas (placas FMAT de 96 pocillos, Applied Biosystems). Después, la hIL-31 marcada con azul FMAT se diluyó 400 veces con tampón de ensayo, y se añadió a 20 µl/pocillo. Finalmente, una suspensión celular ajustada a 2,5 x 10^5 células/ml mediante el uso de tampón de ensayo se añadió a 40 µl/pocillo (final 1 x 10^4 células/pocillo). Dos horas tras la adición de las células, se midió la fluorescencia (FL1) mediante el uso del sistema de detección celular 8200 (Applied Biosystems).

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

Por lo tanto, todas las mutaciones en las CDRs descritas en los Ejemplos más adelante en la presente memoria se pueden introducir en H0 y H1.

Tabla 2

H0	Línea germinal	Secuencia FR humana
FR1	Línea germinal: hVH_1_46 (Nº de Acceso X92343)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID Nº:96)
FR2	Línea germinal: hVH_1_46 (Nº de Acceso X92343)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID Nº:97)
FR3_1	Línea germinal: hVH_1_69 (Nº de Acceso L22582)	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO:98)
FR3_2	Línea germinal: hVH_1_69 (Nº de Acceso Z27506)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID Nº:131)
FR4	Línea germinal: JH1	WGQGTLVTVSS (SEQ ID Nº:99)

L0	Línea germinal	Secuencia FR humana
FR1	Línea germinal: hVK_1_39 (Nº de Acceso X59315)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID Nº:100)
FR2	Línea germinal: hVK_1_39 (Nº de Acceso X59315)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID Nº:101)
FR3	Línea germinal: hVK_1_39 (Nº de Acceso X59315)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID Nº:102)
FR4	Línea germinal: JK4	FGGGTKVEIK (SEQ ID Nº:103)

[Ejemplo 5] Efecto reductor de la heterogeneidad de las regiones constantes nuevas M14 y M58 en el anticuerpo humanizado anti-receptor de IL31

Como se muestra en los Ejemplos de Referencia 7 a 9, se demostró que la conversión de la región constante de IgG2 a M14 o M58 en el anticuerpo huPM1, un anticuerpo humanizado anti-receptor de IL-6, podría reducir la heterogeneidad derivada de la región de la bisagra de IgG2 sin una pérdida de estabilidad. Así, los anticuerpos

humanizados anti-receptor de IL-31 también se ensayaron para estudiar si la heterogeneidad se puede reducir convirtiendo sus regiones constantes desde IgG2 de tipo natural hasta M14 o M58.

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

La heterogeneidad se estudió mediante cromatografía de intercambio catiónico. Los anticuerpos preparados se estudiaron en cuanto a su heterogeneidad mediante el uso de una columna ProPac WCX-10 (Dionex), acetato sódico 20 mM (pH 5,0) como fase móvil A, y acetato sódico 20 mM/NaCl 1 M (pH 5,0) como fase móvil B, con un caudal y gradiente adecuados. El resultado del análisis mediante cromatografía de intercambio catiónico (IEC) se muestra en la Fig. 10.

Como se muestra en la Fig. 10, la heterogeneidad se incrementó mediante la conversión de la región constante de IgG1 a IgG2 en el anticuerpo anti-receptor de IL-31, y la heterogeneidad se puede reducir mediante la conversión de la región constante a M14 o M58 en cualquier anticuerpo.

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

Como se muestra en el Ejemplo de Referencia 9, se descubrió que la conversión de la región constante de IgG1 a M58 en el anticuerpo anti-receptor de IL-6 huPM1 mejora su actividad de unión a FcRn humano y la farmacocinética en ratones transgénicos con FcRn humano. Así, los anticuerpos anti-receptor de IL-31 se ensayaron también para estudiar si la conversión de la región constante a M58 mejora su farmacocinética.

H0L0-IgG1 (cadena H: H0-IgG1/SEQ ID Nº: 133; cadena L: L0/SEQ ID Nº: 56) y H0L0-M58 (cadena H: H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L L0/SEQ ID Nº: 56) preparados como se describió en los Ejemplos 4 y 5 se estudiaron en cuanto a la actividad de unión a FcRn humano mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 9. El resultado se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

	KD (μM)
H0L0-IgG1	1,07
H0L0-M58	0,91

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

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

Producción de mutantes

Cada mutante se produjo mediante el método descrito en el Ejemplo 4 o mediante PCR de ensamblaje. En el método que usa PCR de ensamblaje, se sintetizan oligo ADNs basados en secuencias directas e inversas que incluyen un sitio alterado. Se combinaron los oligo ADN directos que incluyen un sitio alterado y los oligo ADN inversos que se unen al vector en el que se insertó el gen a alterar, y se combinaron los oligo ADN inversos que incluyen un sitio alterado y los oligo ADN directos que se unen al vector en el que se insertó el gen a alterar. Se llevó a cabo una PCR mediante el uso de PrimeSTAR (Takara) para producir fragmentos de los extremos 5' y 3' que incluían el sitio alterado. Los dos fragmentos se ensamblaron mediante PCR de ensamblaje para producir cada mutante. Los mutantes producidos se insertaron en un vector de expresión capaz de expresar el gen insertado en células animales. La secuencia de nucleótidos del vector de expresión resultante se determinó mediante un método conocido para los expertos en la técnica. Los anticuerpos se produjeron y se purificaron mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

Identificación de sitios de mutación

Para mejorar la farmacocinética de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56), se

examinaron los sitios alterados capaces de reducir el punto isoeléctrico de la región variable. El cribado de los sitios de mutación en las regiones variables predichas del modelo de estructura tridimensional reveló sitios de mutación que disminuirían el punto isoeléctrico de las regiones variables sin reducir significativamente su unión a NR10. Estos se resumen en la Tabla 4 (Hp5-VH/SEQ ID Nº: 137, Hp7-VH/SEQ ID Nº: 138, Hp8-VH/SEQ ID Nº: 139, Hp6-VH/SEQ ID Nº: 140, Hp9-VH/SEQ ID Nº: 141, Hp1-VH/SEQ ID Nº: 142, Hp13-VH/SEQ ID Nº: 143, Lp1-VL/SEQ ID Nº: 144, Lp2-VL/SEQ ID Nº: 145, Lp3-VL/SEQ ID Nº: 146, Lp4-VL/SEQ ID Nº: 147, Lp7-VL/SEQ ID Nº: 148, Lp5-VL/SEQ ID Nº: 149, Lp6-VL/SEQ ID Nº: 150). Cada variante se produjo y se purificó mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

Cada variante se ensayó con respecto a la actividad de inhibición de la unión hIL-31/hNR10 mediante el uso de FMAT. El ensayo se llevó a cabo según el método descrito en el Ejemplo 4. Como se muestra en la Fig. 11, la actividad competitiva de cada variante no se redujo mucho en comparación con la de H0L0.

Tabla 4

Nombre	Tipo	Secuencia de H0	Sitio de mutación (Nº de kabat)	Secuencia de H0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Hp5	FR2	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID Nº: 97)	38 40	R *A	Q S	WVQQSPGQGLEWMG (SEQ ID Nº:120)
Hp7	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG(SEQ ID Nº:10)	50	L	E	EINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:113)
Hp8	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:10)	52	N	D	LIDPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:114)
Hp6	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:10)	61	Q	D	LINPYNGGTSYNDKFKG (SEQ ID Nº:115)
Hp9	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:10)	62	K	Q	LINPYNGGTSYNQQFKG (SEQ ID Nº:116)
Hp1	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG (SEQ ID Nº:10)	64	K	Q	LINPYNGGTSYNQKFQG (SEQ ID Nº:117)
Hp13	CDR2	LINPYNGGTSYNQKFKG(SEQ ID Nº:10)	64 65	K G	Q D	LINPYNGGTSYNQKFQD (SEQ ID Nº: 119)

Nombre	Tipo	Secuencia de L0	Sitio de mutación (Nº de kabat)	Secuencia de L0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
Lp1	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID Nº:13)	24	R	Q	QTSENIYSFLA (SEQ ID Nº:121)
Lp2	CDR1	RTSENIYSFLA (SEQ ID Nº:13)	28	N	D	RTSEDIYSFLA (SEQ ID Nº:122)
Lp3	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID Nº:14)	50	N	D	DAKTLAK (SEQ ID Nº:123)
Lp4	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID Nº:14)	52	K	Q	NAQTLAK (SEQ ID Nº:124)
Lp7	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID Nº:14)	54	L	E	NAKTEAK (SEQ ID Nº:125)
Lp5	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID Nº:14)	56	K	Q	NAKTLAQ (SEQ ID Nº:126)
Lp6	CDR2	NAKTLAK (SEQ ID Nº:14)	56	K	D	NAKTLAD (SEQ ID Nº:127)

El asterisco (*) en la Tabla 4 anterior indica un sitio que no fue relevante para el punto isoeléctrico, pero se alteró para la conversión en una secuencia humana.

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

Medida de la afinidad

La afinidad de cada anticuerpo hacia NR10 se determinó mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10.

El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 5. Se demostró que la afinidad de Hp3Lp15 fue casi la misma que la de H0L0.

Tabla 5

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

Medida del punto isoeléctrico

Cada anticuerpo se analizó mediante isoelectroenfoque para estudiar los cambios en el punto isoeléctrico del anticuerpo completo debidos a las alteraciones de aminoácidos en su región variable. El isoelectroenfoque se llevó a cabo mediante el método siguiente.

Se hidrató un gel Phast-Gel Dry IEF (Amersham Biosciences) en un Phastsystem Cassette (Amersham Biosciences) durante alrededor de 30 minutos mediante el uso de la disolución de hidratación mostrada a continuación.

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

La electroforesis se llevó a cabo en PhastSystem (Amersham Biosciences) mediante el uso del gel hidratado según el programa indicado más adelante. Las muestras se cargaron en el gel en la Etapa 2. Se usó el kit de calibración para pI (Amersham Biosciences) como marcador del pI.

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

Tras la electroforesis, el gel se fijó con un 20% de TCA, y después se tiñó con plata mediante el uso del kit de tinción con plata, proteína (Amersham Biosciences), según el protocolo adjunto al kit. Tras la tinción, se calculó el punto isoeléctrico de la muestra (el anticuerpo completo) a partir de los puntos isoeléctricos conocidos de los marcadores de pI.

El resultado de la medida del punto isoeléctrico mediante isoelectroenfoque mostró que el punto isoeléctrico de H0L0 fue de alrededor de 7,8, y el punto isoeléctrico de Hp3Lp15 fue de alrededor de 5,5, lo que muestra que el punto isoeléctrico de Hp3Lp15 disminuyó alrededor de 2,3 en comparación con H0L0. Cuando se calculó el punto isoeléctrico teórico de la región variable VH/VL mediante GENETYX (GENETYX CORPORATION), los puntos isoeléctricos teóricos de las regiones variables de H0L0 y Hp3Lp15 fueron 7,76 y 4,63, respectivamente. Así, el punto isoeléctrico teórico de Hp3Lp15 disminuyó 3,13 en comparación con H0L0.

Estudio de la farmacocinética del anticuerpo con un punto isoeléctrico reducido mediante el uso de ratones

Para estudiar la retención plasmática de Hp3Lp15, un anticuerpo modificado con un punto isoeléctrico reducido, se comparó la retención plasmática de H0L0 y Hp3Lp15 en ratones normales. Se administró de manera intravenosa una única dosis de H0L0 o Hp3Lp15 a 1 mg/kg a ratones (C57BL/6J, Charles River Japan, Inc.) para comparar la evolución a lo largo del tiempo de la concentración plasmática. Las concentraciones plasmáticas se determinaron mediante ELISA. Las concentraciones adecuadas de una muestra de calibración y de muestras plasmáticas de ensayo se dispensaron en inmunoplacas (Nunc-Immuno Plate, MaxiSorp (Nalge Nunc International)) revestidas con anticuerpo anti-IgG humana (específico de Fc) (Sigma). Las muestras se dejaron reposar a temperatura ambiente durante una hora. Tras la reacción con anticuerpo de cabra anti-IgG humana-ALP (Sigma) a temperatura ambiente

durante una hora, la reacción de desarrollo de color se llevó a cabo mediante el uso del sistema de sustratos de fosfatasa para micropocillos BluePhos (Kirkegaard & Perry Laboratories) como sustrato. La absorbancia a 650 nm se midió con un lector de microplacas. Las concentraciones plasmáticas se determinaron basándose en la absorbancia de la curva de calibración mediante el uso del programa informático analítico SOFTmax PRO (Molecular Devices).

Los parámetros farmacocinéticos (ABC y aclaramiento sistémico (CL)) se calcularon a partir de los datos obtenidos a lo largo del tiempo de la concentración plasmática mediante el uso del programa informático de análisis farmacocinético WinNonlin (Pharsight). Los parámetros se muestran en la Tabla 6. El ABC y el aclaramiento de Hp3Lp15 tras la administración intravenosa se incrementaron alrededor del 14% y se redujeron alrededor del 12%, respectivamente, en comparación con H0L0. Así, se demostró que Hp3Lp15, en el que se ha reducido el punto isoeléctrico de H0L0, tuvo una farmacocinética mejorada.

Tabla 6

	ABC (µg·d/kg)		CL (ml/d/kg)	
	Media	DE	Media	DE
H0L0	281,8	13,1	3,6	0,2
Hp3Lp15	321,1	26,1	3,1	0,3

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

Para estudiar los efectos de las diferentes regiones constantes sobre la actividad biológica, se produjeron las siguientes variantes.

SKSC (SEQ ID Nº: 62) y M58 (SEQ ID Nº: 128), las regiones constantes preparadas en los Ejemplos de Referencia 7 y 9, se combinaron con Hp3 (Hp3-VH/SEQ ID Nº: 167), una región variable preparada en el Ejemplo 7, para producir Hp3-M58 (SEQ ID Nº: 240) y Hp3-SKSC (SEQ ID Nº: 151) como cadenas H. Las cadenas H preparadas se combinaron con Lp15 (Lp15/SEQ ID Nº: 152), una cadena L preparada en el Ejemplo 7, para producir Hp3Lp15-SKSC (cadena H, Hp3-SKSC/SEQ ID Nº: 151; cadena L, Lp15/SEQ ID Nº: 152) y Hp3Lp15-M58 (cadena H, Hp3-M58/SEQ ID Nº: 240; cadena L, Lp15/SEQ ID Nº: 152). Cada anticuerpo se expresó y se purificó mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

Los anticuerpos producidos como se describió anteriormente, H0L0-SKSC (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) preparado mediante el uso de la región constante SKSC (SEQ ID Nº: 62) descrito en el Ejemplo de Referencia 7, y H0L0-M58 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) y H0L0-IgG2 (cadena H, H0-IgG2/SEQ ID Nº: 134; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) preparado en el Ejemplo 5, se estudiaron con respecto a la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo 2 con el uso de BaF/NR10. El resultado se resume en la Fig. 18.

Como se muestra en la Fig. 18, no se detectó una diferencia significativa en la actividad biológica entre las regiones constantes. Debido a que la actividad biológica no se vio afectada al combinar las dos regiones variables H0 y Hp3 con cada región constante, el combinar las regiones variables creadas en el futuro con cualquier región constante no daría como resultado la alteración de la actividad biológica.

[Ejemplo 9] Identificación de los sitios de mutación que inhiben la degradación mediante un estudio de aceleración térmica

Los anticuerpos usados para los productos farmacéuticos tienen heterogeneidad incluso aunque sean anticuerpos monoclonales obtenidos de clones derivados de células productoras de anticuerpos individuales. Se sabe que tal heterogeneidad de los anticuerpos es el resultado de la modificación, tal como la oxidación o desamidación, y se incrementa durante el almacenamiento a largo plazo o tras la exposición a condiciones de estrés, tales como estrés térmico o estrés luminoso (véase "Heterogeneity of Monoclonal Antibodies", Journal of pharmaceutical sciences, vol. 97, Nº 7, 2426-2447). Sin embargo, cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, las propiedades físicas de la proteína, en particular la homogeneidad y la estabilidad, son muy importantes. Así, se desea que se reduzca la heterogeneidad de las sustancias deseadas/relacionadas y que la sustancia esté compuesta por una única sustancia tanto como sea posible. En este contexto, se llevó a cabo el experimento descrito más adelante para estudiar la heterogeneidad de un anticuerpo en condiciones de estrés, y para reducir la heterogeneidad.

Para estudiar los productos de degradación, se preparó una muestra acelerada de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) mediante el método descrito más adelante. La muestra acelerada preparada y la muestra no acelerada (inicial) se analizaron mediante cromatografía de intercambio catiónico con el uso del método descrito más adelante.

- Método para preparar muestras aceleradas

Tampón: PBS

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

Temperatura de aceleración: 60 °C

Periodo de aceleración: un día

- Método para el análisis mediante cromatografía de intercambio catiónico

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

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

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

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura de la columna: 40 °C

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

Detección: 280 nm

Los cromatogramas resultantes para las muestras de H0L0 antes y después de la aceleración se muestran en la Fig. 19. La muestra de H0L0 después de la aceleración tuvo tendencia a mostrar un pico básico incrementado.

Después, se llevó a cabo un cribado para reducir este pico. Como resultado, se hallaron Ha355, Ha356, Ha360, y Ha362. Estas variantes de cadena H se combinaron con L0 para producir Ha355L0 (cadena H, Ha355-SKSC/SEQ ID Nº: 242; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56), Ha356L0 (cadena H, Ha356-SKSC/SEQ ID Nº: 243; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56), Ha360L0 (cadena H, Ha360-SKSC/SEQ ID Nº: 244; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56), y Ha362L0 (cadena H, Ha362-SKSC/SEQ ID Nº: 245; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56). La secuencia de cada variante se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

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

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

El resultado mostró que la generación del pico básico incrementado tras la aceleración se redujo en el anticuerpo modificado que contenía una sustitución de ácido aspártico con ácido glutámico en la posición 101 de la cadena H, en comparación con H0L0. Los anticuerpos modificados se estudiaron con respecto a la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo 2 con el uso de BaF/NR10. El resultado se muestra en la Fig. 20. Como se muestra en la Fig. 20, las actividades biológicas de los anticuerpos modificados fueron comparables o más intensas que las

de H0L0. Estos hallazgos demostraron que las modificaciones de Ha355, Ha356, Ha360, y Ha362 inhibieron la generación de productos de degradación mediante aceleración, y por lo tanto son eficaces para mejorar la estabilidad del anticuerpo.

[Ejemplo 10] Identificación de sitios de mutación que incrementan la afinidad

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

La afinidad de cada anticuerpo hacia NR10 se estudió mediante el uso de Biacore. El resultado se muestra en la Tabla 9. El ensayo se llevó a cabo mediante el uso del método descrito en el Ejemplo de Referencia 10. Como se muestra en la Tabla 9, se descubrió que el valor de KD hacia cada variante mejoró en comparación con el de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56).

Tabla 8

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

Nombre	Tipo	Secuencia de L0	Sitio de mutación (Nº de kabat)	Secuencia de L0	Aminoácido tras la mutación	Secuencia tras la mutación
La134	CDR1	RTSENIYSFLA	31	S	R	RTSENIYRFLA
		(SEQ ID Nº:277)				(SEQ ID Nº:279)
La130	CDR1	RTSENIYSFLA	31	S	R	RTSENIYRFVA
		(SEQ ID Nº:277)	33	L	V	(SEQ ID Nº:280)
Ls303	CDR3	QHHYESPLT	93	E	D	QHHYDSPLT
		(SEQ ID Nº:278)				(SEQ ID Nº:281)
La328	CDR3	QHHYESPLT	94	S	D	QHHYEDPLT
		(SEQ ID Nº:278)				(SEQ ID Nº:282)
La326	CDR3	QHHYESPLT	97	T	F	QHHYESPLF
		(SEQ ID Nº:278)				(SEQ ID Nº:283)

Tabla 9

Nombre	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,9E+05	6,2E-04	3,2E-09
Ha101L0	2,0E+05	3,1E-04	1,5E-09
Ha103L0	2,2E+05	5,3E-04	2,4E-09
Ha111L0	2,6E+05	5,6E-04	2,1E-09
Ha204L0	3,7E+05	4,8E-04	1,3E-09
Ha219L0	3,2E+05	9,6E-04	3,0E-09

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

Los ejemplos de combinaciones de estas mutaciones que mejoraron la afinidad con las mutaciones que redujeron el punto isoeléctrico generadas en el Ejemplo 7 incluyen, por ejemplo, Ha401La402 (cadena H, Ha401-SKSC/SEQ ID Nº: 255; cadena L, La402/SEQ ID Nº: 256) y H17L11 (cadena H, H17-M58/SEQ ID Nº: 222; cadena L, L11/SEQ ID Nº: 236). Cada variante se produjo y se purificó mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

Ha401La402 (cadena H, Ha401-SKSC/SEQ ID Nº: 255; cadena L, La402/SEQ ID Nº: 256) se estudió con respecto a la afinidad hacia NR10 y su actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10, y el método que usó BaF/NR10 como se describió en el Ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con los de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56). El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 10, y la actividad biológica determinada mediante el uso de BaF/NR10 se muestra en la Fig. 21. Se descubrió que tanto la afinidad como la actividad biológica mejoraron en comparación con las de H0L0 (cadena H, H0-SKSC/SEQ ID Nº: 54; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56).

Tabla 10

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	2,9E+05	9,1E-04	3,2E-09
Ha401La402	5,8E+05	2,9E-04	5,0E-10

Además, H17L11 (cadena H, H17-M58/SEQ ID Nº: 222; cadena L, L11/SEQ ID Nº: 236) se estudió con respecto a la afinidad hacia NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo 7 y el método que usó BaF/NR10 como se describió en el Ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con los de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56). El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 11, y la actividad biológica determinada mediante el uso de BaF/NR10 se muestra en la Fig. 22. Se descubrió que tanto la afinidad como la actividad biológica mejoraron en comparación con las de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56).

Tabla 11

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	1,4E+05	6,9E-04	4,8E-09
H17L11	4,3E+05	2,6E-04	6,2E-10

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

Reducción del riesgo de inmunogenicidad en la CDR1 de la cadena H

Se analizaron los epítopos de células T presentes en la secuencia de la región variable de H0L0 mediante el uso de TEPITOPE (Methods, dic. de 2004; 34(4): 468-75). Como resultado, se predijo que la CDR1 de la cadena H tenía muchos epítopos de células T que se unen a HLA (es decir, tienen secuencias con un riesgo elevado de inmunogenicidad). Después, se llevó a cabo un análisis TEPITOPE para examinar las sustituciones que reducirían el riesgo de inmunogenicidad de la CDR1 de la cadena H. Como resultado, se descubrió que el riesgo de inmunogenicidad se reducía enormemente sustituyendo la isoleucina de la posición 33 en la numeración de kabat con alanina (A) (Tabla 12). Después, se añadió esta alteración a H17 generado en el Ejemplo 10 para producir H19 (H19-M58/SEQ ID Nº: 223). El H19 generado se combinó con L12 para producir H19L12 (cadena H, H19-M58/SEQ ID Nº: 223; cadena L, L12/SEQ ID Nº: 237). Cada variante se produjo y se purificó mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

El anticuerpo se estudió con respecto a la afinidad hacia NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10 y el método que usó BaF/NR10 como se describió en el Ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con los de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56). El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 13, y la actividad biológica determinada mediante el uso de BaF/NR10 se muestra en la Fig. 23. Se mostró que tanto la afinidad como la actividad biológica son casi iguales a las de H0L0.

Tabla 12

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

Tabla 13

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

Reducción del riesgo de inmunogenicidad en la CDR1 de la cadena L

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

Cada variante se estudió con respecto a la afinidad hacia NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10 y el método que usó BaF/NR10 como se describió en el Ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con los de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56) y H0L12 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L12/SEQ ID Nº: 237). Debido a que L12 contiene una secuencia que mejora la afinidad, exhibe una afinidad alrededor de dos veces mayor que la de H0L0. El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 15, y la actividad biológica determinada mediante el uso de BaF/NR10 se muestra en la Fig. 24. Se mostró que tanto la afinidad como la actividad biológica son casi iguales a las de H0L12.

Tabla 14

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

Tabla 15

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

[Ejemplo 12] Preparación del anticuerpo NS22 completamente humanizado

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

Cada variante se estudió con respecto a la afinidad hacia NR10 y la actividad biológica mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10 y el método que usó BaF/NR10 como se describió en el Ejemplo 2, respectivamente, y se compararon con los de H0L0 (cadena H, H0-M58/SEQ ID Nº: 136; cadena L, L0/SEQ ID Nº: 56). El resultado de la medida de afinidad se muestra en la Tabla 16, y la actividad biológica determinada mediante el uso de BaF/NR10 se muestra en la Fig. 25-1 y 25-2. Se mostró que la afinidad y la actividad biológica de cada anticuerpo fueron casi iguales o mayores de las de H0L0.

Tabla 16

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

H92L17	3,1E+05	1,3E-03	4,1E-09
H97L50	3,6E+05	1,3E-03	3,5E-09
H98L50	2,9E+05	1,3E-03	4,6E-09

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

(1) Preparación de antígenos de tipo natural y quiméricos humanos/de ratón

Los genes que codifican los dominios extracelulares de tipo natural humanos y de ratón y los dominios extracelulares quiméricos de NR10 (hhh (SEQ ID Nº: 258), mmm (SEQ ID Nº: 259), hhm (SEQ ID Nº: 260), mmh (SEQ ID Nº: 261), hmm (SEQ ID Nº: 262), mhm (SEQ ID Nº: 263), y mhh (SEQ ID Nº: 264)), se fusionaron a un marcador de His y a un marcador de Myc (HHHHHHEQKLISEEDL/SEQ ID Nº: 287) en sus extremos C-terminales, se insertaron en un vector de expresión animal, y se expresaron de manera transitoria mediante el uso del sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen™). Los diagramas esquemáticos para los ECDs de NR10 de tipo natural y quiméricos humanos/de ratón se muestran en la Fig. 26.

Los antígenos de tipo natural y quiméricos humanos/de ratón (hhh, mmm, hhm, mmh, hmm, mhm, y mhh) se purificaron a partir de los sobrenadantes de cultivo mediante cromatografía en columna Ni-NTA Superflow. De manera específica, se cargó 1 ml de Ni-NTA Superflow (QIAGEN) en una columna vacía Poly-Prep (BioRad), y se le añadieron 30 ml de cada sobrenadante de cultivo. Después de lavar con D-PBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco) que contenía cloruro sódico 150 mM e imidazol 20 mM, la columna se eluyó con D-PBS que contenía cloruro sódico 150 mM e imidazol 250 mM. Se intercambió el tampón en las fracciones eluidas con D-PBS y se concentraron mediante el uso de Amicon-Ultra (Millipore) con un umbral de peso molecular de 10.000.

(2) Detección del antígeno de unión mediante transferencia de Western

Cada uno de los antígenos preparados de tipo natural y quiméricos humanos/de ratón se sometieron a electroforesis a 0,5 µg/carril en tres geles del 4-20% de poliacrilamida (Daiichi Pure Chemicals Co.). Las proteínas se electro-transfirieron a membranas de PVDF (Millipore) en un aparato de transferencia semi-seca, y las membranas se bloquearon con TBS que contenía un 5% de leche descremada. Una membrana se incubó con 5 µg/ml de H44M58L17 (sistema de detección para anticuerpo humanizado anti-NR10 humano); otra con 5 µg/ml de ND41 (sistema de detección para anticuerpo de ratón anti-NR10 humano); y la otra con el anticuerpo anti-Myc (SantaCruz, nº de cat. sc-789) diluido 500 veces con TBS que contenía un 5% de leche descremada (sistema de detección para marcador Myc) a temperatura ambiente durante una hora.

Después de lavar tres veces con TBS que contenía un 0,05% de Tween™ 20, los anticuerpos secundarios se incubaron con las membranas. Se usó el anticuerpo de cabra anti-IgGγ humana marcado con fosfatasa alcalina (BIOSOURCE, Nº de Cat. AHI0305) para detectar el anticuerpo humanizado anti-NR10 humano; se usó el anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con fosfatasa alcalina (SantaCruz, Nº de Cat. sc-2008) para detectar el anticuerpo de ratón anti-NR10 humano; y se usó el anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con fosfatasa alcalina (SantaCruz, Nº de Cat. sc-2057) para detectar el marcador Myc. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante una hora. Después de lavar cuatro veces con TBS que contenía un 0,05% de Tween™ 20 durante tres minutos, se llevó a cabo el desarrollo de color mediante el uso del sustrato de fosfatasa BCIP/NBT, sistema de 1 componente (KPL). El TBS (solución salina tamponada con Tris) usado en este caso se preparó disolviendo un envase de TBS (solución salina tamponada con Tris) en polvo (TaKaRa) en 1 L de agua destilada. El resultado se muestra en la Fig. 27.

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

[Ejemplo de Referencia 1] Aislamiento de genes de NR10, OSMR, e IL-31 de mono cinomolgo

Debido a que la reactividad cruzada y la actividad neutralizante en los monos cinomolgos se consideraron importantes para el estudio de la seguridad en una etapa pre-clínica, se aislaron los genes de NR10 y OSMR de mono cinomolgo. Se diseñaron cebadores basándose en la información publicada del genoma del mono Rhesus y otros, y los genes de NR10 y OSMR se amplificaron con éxito mediante PCR a partir de cADN pancreático de mono cinomolgo. Las secuencias de los genes aislados de NR10, OSMR, e IL-31 de mono cinomolgo se muestran en SEQ ID Nºs: 65, 69, y 67, respectivamente, y las secuencias de aminoácidos de NR10, OSMR, e IL-31 de mono cinomolgo se muestran en SEQ ID Nºs: 66, 70, y 68, respectivamente.

[Ejemplo de Referencia 2] Establecimiento de líneas de células Ba/F3 que expresan NR10 y OSMR

El cADN de NR10 humano de longitud completa (SEQ ID Nº: 75) se insertó en el vector de expresión pCOS1 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 228, p838-45, 1996), y el vector resultante se denominó pCosNR10.3. Se aisló un cADN de receptor de oncoestatina M (OSMR, Nº de acceso de GenBank NM003999) mediante PCR a partir de

una biblioteca placentaria humana, y se construyó el vector de expresión pCos1-hOSMR de la misma manera. Se introdujeron simultáneamente 10 µg de cada uno de los vectores en la línea de células Ba/F3 derivadas de células pro-B dependientes de IL-3 de ratón mediante electroporación (BioRad Gene Pulser, 960 µF, 0,33 kV). Tras la introducción, se añadió IL-31 humana (R&D Systems), y las células se cultivaron para obtener una línea celular (células hNR10/hOSMR/BaF3) que prolifera de una manera dependiente de IL-31. Además, el gen de IL-31 de mono cinomolgo (SEQ ID Nº: 67) se insertó en un vector de expresión en células de mamífero y se introdujo en la línea de células CHO DG44. El sobrenadante del cultivo resultante se obtuvo como IL-31 de mono cinomolgo. Como con hNR10/hOSMR/BaF3, los genes de NR10 y OSMR de mono cinomolgo de longitud completa se insertaron en el vector de expresión pCOS1 y se expresaron en células Ba/F3, y se estableció una línea de células dependientes de IL-31 de mono cinomolgo (célula cynNR10/cynOSMR/BaF3) mediante el uso del sobrenadante de cultivo descrito anteriormente.

[Ejemplo de Referencia 3] Establecimiento de líneas de células CHO que expresan NR10

Los genes de NR10 humano que carece del dominio citoplasmático (SEQ ID Nº: 73) y de NR10 de mono cinomolgo que carece del dominio citoplasmático (SEQ ID Nº: 71) se insertaron cada uno en un vector de expresión en células de mamífero. Los vectores resultantes se linealizaron con una enzima de restricción, y después se introdujeron en la línea de células CHO DG44 mediante electroporación (BioRad Gene Pulser, 25 µF, 1,5 kV). Tras la selección mediante fármacos, se seleccionaron las células que expresaban NR10 y se establecieron mediante análisis FCM con el uso de un anticuerpo anti-NR10 humano. La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del gen de NR10 humano que carece del dominio citoplasmático (SEQ ID Nº: 73) se muestra en SEQ ID Nº: 74, y la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del gen de NR10 de mono cinomolgo que carece del dominio citoplasmático (SEQ ID Nº: 71) se muestra en SEQ ID Nº: 72.

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

El cADN de NR10 humano se usó como molde para amplificar solamente el dominio extracelular mediante PCR. La región amplificada se fusionó después a una secuencia del marcador FLAG en el extremo C-terminal y se insertó en un vector de expresión en células de mamífero. Se introdujeron diez µg del vector linealizado en la línea de células de ovario de hámster chino DG44 mediante electroporación (BioRad Gene PulserII, 25 µF, 1,5 kV). Se obtuvo una línea celular que mostró una expresión elevada. El sobrenadante de la línea celular cultivada a gran escala se purificó mediante el uso de una columna de anticuerpos anti-FLAG (Sigma) y filtración en gel para obtener NR10 soluble. La secuencia de nucleótidos de NR10 soluble se muestra en SEQ ID Nº: 77, y la secuencia de aminoácidos se muestra en SEQ ID Nº: 78.

[Ejemplo de Referencia 5] Preparación de anticuerpos anti-NR10 humano

Se inmunizaron ratones con proteína NR10 humana (dominio extracelular) (descrita en el Ejemplo de Referencia 4), y se prepararon hibridomas mediante un método convencional. Los sobrenadantes del cultivo de estos hibridomas se analizaron con respecto a la actividad neutralizante mediante el uso de la línea celular dependiente de IL-31 humana (células hNR10/hOSMR/BaF3) descrita en el Ejemplo de Referencia 2, y de ese modo se obtuvo NA633 que tiene una actividad neutralizante hacia NR10.

Además, se llevó a cabo la inmunización con ADN mediante una pistola de genes accionada por gas He con el uso de un vector de expresión en mamíferos que portaba el gen de NR10 humano de longitud completa (SEQ ID Nº: 75), y se prepararon hibridomas mediante un método convencional. Los sobrenadantes del cultivo de estos hibridomas se analizaron con respecto a la actividad neutralizante mediante el uso de la línea celular dependiente de IL-31 humana (células hNR10/hOSMR/BaF3) descrita en el Ejemplo de Referencia 2, y de ese modo se obtuvo ND41 que tiene una actividad neutralizante hacia NR10.

[Ejemplo de Referencia 6] Preparación de un anticuerpo quimérico humano

Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de NA633 se muestran en SEQ ID Nºs: 104 y 108, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena pesada de NA633 se muestran en SEQ ID Nºs: 105, 106, y 107, respectivamente, mientras las de CDR1, CDR2, y CDR3 de la región variable de la cadena ligera se muestran en SEQ ID Nºs: 109, 110, y 111, respectivamente. Además, se produjo un anticuerpo quimérico entre estas regiones variables de ratón y la región constante humana (cadena H, γ1; cadena L, κ) mediante un método convencional.

[Ejemplo de Referencia 7] Preparación de huPM1-SKSC en la que la heterogeneidad de IgG2 de tipo natural se reduce sin pérdida de estabilidad

Debido a que el anticuerpo NS22 es un anticuerpo neutralizante de NR10, su unión al receptor Fcγ puede ser desfavorable considerando la inmunogenicidad y los efectos adversos. Un posible método para reducir la unión al receptor Fcγ es seleccionar IgG2 o IgG4 en vez de IgG1 como el isotipo de la región constante (Ann Hematol. junio de 1998; 76(6): 231-48.). Desde el punto de vista del receptor Fcγ I y la retención en el plasma, IgG2 se ha considerado más deseable que IgG4 (Nat Biotechnol. dic. de 2007; 25(12): 1369-72). Mientras tanto, cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, las propiedades de la proteína, en particular la homogeneidad

y la estabilidad, son muy importantes. Se ha informado que el isotipo IgG2 tiene una heterogeneidad muy elevada que es el resultado de los enlaces disulfuro de la región de la bisagra (J Biol Chem. 6 de junio de 2008; 283(23): 16206-15.). No es fácil y sería más costoso fabricarlo como un producto farmacéutico a gran escala a la vez que se mantiene la diferencia en la heterogeneidad de las sustancias deseadas/relacionadas entre los productos resultantes de lo anterior. Por lo tanto, se desea que la sustancia esté compuesta de una única sustancia tanto como sea posible. Así, cuando los anticuerpos del isotipo IgG2 se desarrollan como productos farmacéuticos, se prefiere reducir la heterogeneidad resultante de los enlaces disulfuro, sin reducir la estabilidad.

Para reducir la heterogeneidad de la IgG2 de tipo natural, se sustituyeron las cisteínas de la región de la bisagra y el dominio CH1 de IgG2. Como resultado del examen de las diversas variantes, SKSC (SEQ ID Nº: 62), que es una región constante obtenida alterando la cisteína de la posición 131 y la arginina de la posición 133 de la numeración EU (Secuencias de proteínas de interés inmunológico, Publicación del NIH Nº 91-3242) dentro del dominio CH1 de la cadena H de la secuencia de la región constante de IgG2 de tipo natural a serina y lisina, respectivamente, y alterando la cisteína de la posición 219 de la numeración EU en la bisagra superior de la cadena H a serina, podría reducir la heterogeneidad sin disminuir la estabilidad. Mientras tanto, otros métodos posibles para disminuir la heterogeneidad son alterar solamente la cisteína de la posición 219 de la numeración EU en la bisagra superior de la cadena H a serina, y alterar solamente la cisteína de la posición 220 de la numeración EU a serina. Así, se produjo la región constante SC (SEQ ID Nº: 153) en la que la cisteína de la posición 219 de la numeración EU en IgG2 se ha alterado a serina, y la región constante CS (SEQ ID Nº: 154) en la que la cisteína de la posición 220 de la numeración EU en IgG2 se ha alterado a serina.

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

Los anticuerpos se compararon entre sí con respecto a la heterogeneidad. Se estudió la heterogeneidad de huPM1-IgG1, huPM1-IgG2, huPM1-SC, huPM1-CS, y huPM1-SKSC mediante cromatografía de intercambio catiónico. La cromatografía se llevó a cabo mediante el uso de una columna ProPac WCX-10 (Dionex), acetato sódico 20 mM (pH 5,0) como fase móvil A, y acetato sódico 20 mM/NaCl 1 M (pH 5,0) como fase móvil B, con un caudal y gradiente adecuados. El resultado del análisis mediante cromatografía de intercambio catiónico se muestra en la Fig. 12.

Como se muestra en la Fig. 12, la conversión de la región constante de IgG1 en IgG2 incrementó la heterogeneidad. En contraste, la heterogeneidad se redujo notablemente convirtiendo la región constante en SKSC. Aunque la región constante SC dio como resultado una reducción considerable de la heterogeneidad como en SKSC, la región constante CS no mejoró suficientemente la heterogeneidad.

Cuando se desarrolla un anticuerpo como producto farmacéutico, en general se desea que el anticuerpo tenga una estabilidad elevada además de una heterogeneidad baja, para la producción de preparaciones estables. Así, para estudiar la estabilidad, se determinó la temperatura en el punto medio de desnaturalización térmica (valor de Tm) mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) (VP-DSC; Microcal). La temperatura en el punto medio de desnaturalización térmica (valor de Tm) sirve como indicador de la estabilidad. Para preparar preparaciones estables como productos farmacéuticos, se prefiere una temperatura mayor en el punto medio de desnaturalización térmica (valor de Tm) (J Pharm Sci., abril de 2008; 97(4): 1414-26.). Así, huPM1-IgG1, huPM1-IgG2, huPM1-SC, huPM1-CS, y huPM1-SKSC se dializaron con una disolución de acetato sódico 20 mM/NaCl 150 mM (pH 6,0) (EasySEP; TOMY), y la medida de DSC se llevó a cabo mediante el uso de alrededor de 0,1 mg/ml de proteína a una velocidad de calentamiento de 1 °C/min entre 40 y 100 °C. Las curvas de desnaturalización obtenidas mediante DSC se muestran en la Fig. 13. Los valores de Tm de los dominios Fab se enumeran en la Tabla 17 siguiente.

Tabla 17

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

Los valores de Tm de huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2 fueron casi iguales, concretamente, alrededor de 94 °C (la IgG2 fue inferior en alrededor de 1 °C). Mientras tanto, los valores de Tm de huPM1-SC y huPM1-CS fueron de alrededor de 86 °C, que fueron significativamente inferiores a los de huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2. Por otra parte, el valor de Tm

de huPM1-SKSC fue de alrededor de 94 °C, y casi igual que el de huPM1-IgG1 y huPM1-IgG2. Debido a que la estabilidad de huPM1-SC y huPM1-CS fue notablemente inferior a la de IgG2, se puede preferir más huPM1-SKSC, en el que la cisteína del dominio CH1 también se ha alterado a serina, en el desarrollo de productos farmacéuticos. La disminución significativa en el valor de Tm de huPM1-SC y huPM1-CS en comparación con IgG2 se puede deber al patrón de enlaces disulfuro de huPM1-SC y huPM1-CS, que es diferente del de IgG2.

Además, la comparación de las curvas de desnaturalización de DSC mostró que el pico de desnaturalización para el dominio Fab fue agudo en huPM1-IgG1 y huPM1-SKSC, mientras que fue más ancho en huPM1-SC y huPM1-CS que los dos anteriores, y huPM1-IgG2 proporcionó un pico secundario en el lado de la temperatura inferior del pico de desnaturalización del dominio Fab. El pico de desnaturalización en DSC se agudiza en general en el caso de un único componente, pero se puede ensanchar cuando hay presentes dos o más componentes con diferentes valores de Tm (concretamente, heterogeneidad). Así, se propuso que huPM1-IgG2, huPM1-SC, y huPM1-CS contuvieron dos o más componentes, y la heterogeneidad de IgG2 natural no se redujo en huPM1-SC y huPM1-CS. Este hallazgo sugiere que las cisteínas presentes en la región de la bisagra y en el dominio CH1 están implicadas en la heterogeneidad de la IgG2 natural, y es necesario alterar no solamente la cisteína de la región de la bisagra, sino también la del dominio CH1, para disminuir la heterogeneidad en DSC. Además, como se describió anteriormente, solamente es posible conseguir una estabilidad equivalente a la de la IgG2 natural alterando no solamente la cisteína de la región de la bisagra, sino también la del dominio CH1.

Como se describió anteriormente, como para las regiones constantes en las que la heterogeneidad resultante de la región de la bisagra de IgG2 se ha reducido, se descubrió que SC y CS, que son regiones constantes en las que se ha sustituido solamente la cisteína de la región de la bisagra con serina, pueden ser insuficientes desde el punto de vista de la heterogeneidad y la estabilidad, y que solamente es posible reducir significativamente la heterogeneidad mientras se mantiene una estabilidad comparable a IgG2 sustituyendo además la cisteína de la posición 131 de la numeración EU en el dominio CH1 con serina. Tales regiones constantes incluyen SKSC.

[Ejemplo de Referencia 8] Producción y estudio de la región constante M14 optimizada, sin unión al receptor Fcγ

En el dominio de unión al receptor Fcγ de la región constante de IgG2, los residuos en las posiciones 233, 234, 235, y 236 de la numeración EU son de tipo sin unión, mientras los residuos en las posiciones 327, 330, y 331 de la numeración EU son diferentes de los de IgG4, que son de tipo sin unión. Así, es necesario alterar los aminoácidos en las posiciones 327, 330, y 331 de la numeración EU a la secuencia de IgG4 (G2Δa en Eur J Immunol. ago. de 1999; 29(8):2613-24). Sin embargo, debido a que el aminoácido de la posición 339 de la numeración EU es alanina en IgG4 mientras es treonina en IgG2, la simple alteración de los aminoácidos en las posiciones 327, 330, y 331 de la numeración EU a la secuencia de IgG4 generará una nueva secuencia peptídica de 9 aminoácidos que no se da de manera natural que podría ser un péptido epitópico de células T, por lo que se provoca un riesgo de inmunogenicidad. Así, se descubrió que se podría prevenir la existencia de la secuencia peptídica nueva alterando la treonina de la posición 339 de la numeración EU en IgG2 a alanina, además de las alteraciones descritas anteriormente. Además de las mutaciones descritas anteriormente, la metionina de la posición 397 de la numeración EU se mutó a valina para mejorar la estabilidad de la IgG2 en condiciones ácidas. Además, en SKSC (SEQ ID Nº: 62) producido en el Ejemplo de Referencia 7, en el que se ha mejorado la heterogeneidad resultante de los enlaces disulfuro en la región de la bisagra, la introducción de mutaciones en las posiciones 131 y 133 generará una nueva secuencia peptídica de 9 aminoácidos que no se da de manera natural que podría ser un péptido epitópico de células T, por lo que se provoca un riesgo de inmunogenicidad. Así, la secuencia peptídica alrededor de las posiciones 131 a 139 se convirtió en la misma de IgG1 mutando el ácido glutámico de la posición 137 de la numeración EU a glicina y mutando la serina de la posición 138 de la numeración EU a glicina. La secuencia de la región constante M14 (SEQ ID Nº: 129) se produjo introduciendo todas las mutaciones anteriores.

La expresión y purificación de huPM1-M14, preparado mediante el uso de huPM1-M14 como cadena H y huPM1-L (SEQ ID Nº: 162) como cadena L, se llevó a cabo mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 7. El huPM1-M14 preparado (SEQ ID Nº: 163), huPM1-IgG1, y huPM1-IgG2 se estudiaron con respecto a la heterogeneidad mediante el uso de cromatografía de intercambio catiónico con el método descrito en el Ejemplo de Referencia 7.

Como se muestra en la Fig. 14, la heterogeneidad también se redujo en huPM1-M14 como en huPM1-SKSC.

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

Preparación de la molécula huPM1-M58

huPM1 es un anticuerpo IgG1. Para la heterogeneidad en la secuencia C-terminal de la cadena H del anticuerpo IgG, se ha informado de la deleción del residuo de lisina C-terminal y la amidación del grupo amino C-terminal debido a la deleción de los dos aminoácidos C-terminales, glicina y lisina (Anal Biochem. 1 de ene. de 2007;360(1): 75-83). Además en huPM1, aunque el componente principal es una secuencia en la que la lisina C-terminal codificada por la secuencia de nucleótidos se ha delecionado mediante una modificación postraduccional, también hay un componente menor en el que permanece la lisina y un componente menor en el que el grupo amino C-

terminal está amidado debido a la deleción de la glicina y lisina, que contribuyen a la heterogeneidad. La fabricación de un producto farmacéutico a gran escala a la vez que se mantiene la diferencia en la heterogeneidad de las sustancias deseadas/relacionadas entre los productos no es sencilla, y da como resultado un incremento del coste, y así se desea que la sustancia esté compuesta de una única sustancia tanto como sea posible. Cuando un anticuerpo se desarrolla como producto farmacéutico, se desea la reducción de la heterogeneidad. Así, se desea que el extremo C-terminal de la cadena H no tenga heterogeneidad cuando se desarrolla como producto farmacéutico. También es deseable prolongar la semivida plasmática del anticuerpo para reducir la dosis del anticuerpo.

Así, las alteraciones descritas más adelante se introdujeron para preparar una región constante nueva en la que se ha reducido la heterogeneidad en el extremo C-terminal de la cadena H, se ha mejorado la farmacocinética en comparación con huPM1-IgG1, y la heterogeneidad derivada de IgG2 de tipo natural también se ha reducido sin pérdida de estabilidad.

De manera específica, en huPM1-SKSC, que tiene una estabilidad elevada y en la que la heterogeneidad anteriormente mencionada relacionada con los anticuerpos con regiones constantes del isotipo IgG2 está reducida, se sustituyó el ácido glutámico de la posición 137 de la numeración EU con glicina; la serina de la posición 138 con glicina; la histidina de la posición 268 con glutamina; la arginina de la posición 355 con glutamina; y la glutamina de la posición 419 con ácido glutámico. Además de las sustituciones anteriores, la glicina y lisina de las posiciones 446 y 447 se delecionaron para reducir la heterogeneidad del extremo C-terminal de la cadena H, por lo que se obtuvo huPM1-M58 (SEQ ID Nº: 164). El huPM1-M58 preparado mediante el uso de huPM1-M58 como una cadena H y huPM1-L (SEQ ID Nº: 162) como una cadena L se expresó y se purificó mediante el método descrito en el Ejemplo 4.

Los huPM1-M58, huPM1-IgG1, y huPM1-IgG2 se estudiaron con respecto a la heterogeneidad y la estabilidad mediante los métodos descritos en el Ejemplo 5 con el uso de cromatografía de intercambio catiónico y DSC, respectivamente.

El resultado de DSC se muestra en la Tabla 18. Como se muestra en las Figs. 13 y 16, se descubrió que huPM1-M58 mostró una heterogeneidad reducida sin pérdida de estabilidad como en huPM1-SKSC.

Tabla 18

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

Estudio de huPM1-M58 con respecto a la retención plasmática

La retención prolongada (eliminación lenta) de la molécula de IgG en el plasma se debe a la función de FcRn, que se conoce como un receptor de rescate de la molécula de IgG (Nat Rev Immunol. sep. de 2007;7(9): 715-25). Cuando se incorporan a los endosomas por medio de pinocitosis, las moléculas de IgG se unen al FcRn expresado en los endosomas en las condiciones ácidas dentro del endosoma (aprox. pH 6,0). Mientras las moléculas de IgG que no están unidas a FcRn se transfieren y se degradan en los lisosomas, las unidas a FcRn se translocan a la superficie de la célula y después se liberan desde el FcRn al plasma de nuevo en las condiciones neutras del plasma (aprox. pH 7,4).

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

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

Estudio de la unión a FcRn humano

FcRn es un complejo de FcRn y β2-microglobulina. Se prepararon cebadores de oligo-ADN basándose en la secuencia publicada del gen de FcRn humano (J. Exp. Med. (1994) 180 (6), 2377-2381). Se preparó un fragmento de ADN que codificaba el gen completo mediante PCR con el uso de cADN humano (Human Placenta Marathon-Ready cDNA, Clontech) como molde y los cebadores preparados. Mediante el uso del fragmento de ADN obtenido como molde, se amplificó un fragmento de ADN que codificaba el dominio extracelular que contenía la región de la señal (Met1-Leu290) mediante PCR, y se insertó en un vector de expresión en células animales (la secuencia de aminoácidos de FcRn humano/SEQ ID Nº: 165). De forma similar, se prepararon cebadores de oligo-ADN basándose en la secuencia publicada del gen de β2-microglobulina humana (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002)). Se preparó un fragmento de ADN que codificaba el gen completo mediante PCR con el uso de cADN humano (Hu-Placenta Marathon-Ready cDNA, CLONTECH) como molde y los cebadores preparados. Mediante el uso del fragmento de ADN obtenido como molde, se amplificó un fragmento de ADN que codificaba la β2-microglobulina completa que contenía la región de la señal (Met1-Met119) mediante PCR, y se insertó en un vector de expresión en células animales (la secuencia de aminoácidos de β2-microglobulina humana/SEQ ID Nº: 166).

Se expresó el FcRn humano soluble mediante el siguiente procedimiento. Los plásmidos preparados para FcRn y β2-microglobulina humana se introdujeron en la línea celular derivada de cáncer de riñón embrionario humano HEK293H (Invitrogen) mediante el uso de un 10% de suero bovino fetal (Invitrogen) mediante lipofección. El sobrenadante de cultivo resultante se recogió y se purificó mediante el uso de IgG Sepharose 6 Fast Flow (Amersham Biosciences) con el método descrito en J. Immunol. 1 de nov. de 2002; 169(9):5171-80. Después, se llevó a cabo una purificación adicional mediante el uso de HiTrap Q HP (GE Healthcare).

Se estudió la unión a FcRn humano mediante el uso de Biacore 3000. Se unió un anticuerpo a Proteína L o anticuerpo anti-cadena Kappa de IgG humana de conejo inmovilizado sobre un chip sensor, se añadió FcRn humano como analito para la interacción con el anticuerpo, y se calculó la afinidad (KD) a partir de la cantidad de FcRn humano unido. De manera específica, se inmovilizó Proteína L sobre un chip sensor CM5 (BIACORE) mediante el método de acoplamiento con amina con el uso de tampón Na-fosfato 50 mM (pH 6,0) que contenía NaCl 150 mM como tampón de análisis. Después, se diluyó un anticuerpo con el tampón de análisis que contenía un 0,02% de Tween20, y se inyectó y se dejó unirse al chip. Después se inyectó FcRn humano para estudiar la actividad de unión del anticuerpo al FcRn humano.

Se calculó la afinidad mediante el uso del programa informático BIAevaluation. El sensorgrama obtenido se usó para calcular la cantidad de hFcRn unido al anticuerpo inmediatamente antes del final de la inyección de FcRn humano. Este se ajustó mediante el método de afinidad en estado estacionario para calcular la afinidad del FcRn humano hacia el anticuerpo.

Estudio predictivo de la retención plasmática de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en humanos mediante el uso de FcRn humano

Las actividades de unión de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 a FcRn humano se estudiaron mediante el uso de BIAcore. Como se muestra en la Tabla 19, la actividad de unión de huPM1-M58 fue mayor que la de huPM1-IgG1 en alrededor de 1,4 veces.

Tabla 19

	KD (μM)
huPM1-IgG1	1,62
huPM1-M58	1,17

Estudio de la retención plasmática en ratones transgénicos para FcRn humano

Se estudió la farmacocinética en ratones transgénicos para FcRn humano (ratones 276 +/+, línea B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg; Jackson Laboratories) mediante el siguiente procedimiento. Se administró un anticuerpo de manera intravenosa una vez a una dosis de 1 mg/kg a los ratones, y se recogió sangre en los momentos adecuados. La sangre recogida se centrifugó inmediatamente a 15.000 rpm durante 15 minutos a 4 °C para obtener el plasma. El plasma separado se almacenó en un congelador a -20 °C o menos hasta el uso. La concentración plasmática se determinó mediante ELISA.

Estudio predictivo de la retención plasmática de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en humanos mediante el uso de ratones transgénicos para FcRn humano

Se estudió la retención plasmática de huPM1-IgG1 y huPM1-M58 en ratones transgénicos para FcRn humano. Como se muestra en la Fig. 17, el resultado demostró que la farmacocinética de huPM1-M58 mejoró en comparación con huPM1-IgG1. Se propuso que la actividad de unión de FcRn humano se correlacionó con la retención plasmática en ratones transgénicos para FcRn humano.

[Ejemplo de Referencia 10] Medida de la afinidad en la reacción antígeno-anticuerpo mediante el uso de Biacore

Se llevó a cabo un análisis cinético de la reacción antígeno-anticuerpo mediante el uso de Biacore T100 (GE Healthcare Biosciences). La interacción antígeno-anticuerpo se midió inmovilizando rec-Proteína A (más adelante en la presente memoria, Proteína A) (ZYMED) sobre un chip sensor, capturando un anticuerpo sobre la Proteína A inmovilizada, y después haciendo reaccionar el antígeno como analito. Se usaron diversas concentraciones de rhNR10 como antígeno. Se calcularon los parámetros cinéticos, la constante de la velocidad de asociación k_a (1/Ms) y la constante de velocidad de disociación k_d (1/s), a partir de los sensorgramas obtenidos mediante la medida. Después, se determinó la K_D (M) basándose en las constantes de velocidad. Cada parámetro se determinó mediante el uso del programa informático Biacore T100 Evaluation versión 1.1 (GE Healthcare Biosciences).

Inmovilización de la Proteína A sobre un chip sensor

La proteína A se inmovilizó en todas las celdas de flujo del chip sensor CM5 (GE Healthcare Biosciences) mediante el método de acoplamiento con amina. El experimento se llevó a cabo mediante el uso de HBS-EP+ (HEPES 10 mM, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, 0,05% v/v de tensioactivo P20) como tampón de análisis a un caudal de 10 µL/min. Los grupos carboxilo del carboximetil dextrano del chip sensor se activaron con 100 µL de una mezcla 1:1 de 75 mg/ml de EDC (hidrocloruro de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y 11,5 mg/ml de NHS (N-hidroxisuccinimida), y la proteína A preparada a 50 µg/ml mediante el uso de un tampón acetato 10 mM (pH 4,5) se dejó fluir para la reacción. Después, se dejaron fluir 100 µL de hidrocloruro de etanolamina 1 M (pH 8,5) para inactivar los grupos activos sin reaccionar. Finalmente, se inmovilizaron alrededor de 4000 a 5000 RU. El experimento se llevó a cabo a 25 °C todas las veces.

Medida de la afinidad en la reacción antígeno-anticuerpo entre rhNR10 y el anticuerpo capturado en la Proteína A

El tampón de análisis usado fue HBS-EP+. Cada anticuerpo se preparó a 0,25 µg/ml, o se preparó de forma que se unieran alrededor de 100 RU a la Proteína A. Se preparó rhNR10 usado como analito a 0, 38,5, 77,0, y 154 nM, o a 0, 19,25, y 77,01 nM mediante el uso de HBS-EP+. En la medida, primero, se capturó la disolución de anticuerpo en la Proteína A, y se hizo reaccionar una disolución de analito a un caudal de 20 µL/min durante tres minutos. Después, la disolución se cambió a HBS-EP+, y se midió la fase de disociación durante cinco minutos. Tras la medida de la fase de disociación, el chip sensor se regeneró lavando con glicina-HCl 10 mM (pH 1,5). Los sensorgramas obtenidos se analizaron cinéticamente mediante el uso del programa informático de análisis de datos específicos de Biacore, programa informático Biacore T100 Evaluation versión 1.1.

Aplicabilidad industrial

Los anticuerpos anti-NR10 obtenidos por los presentes inventores exhiben una actividad neutralizante eficaz hacia NR10, y son útiles, por ejemplo, como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias.

Listado de secuencias

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> Anticuerpo anti-NR10 y uso del mismo

<130> C1-A0712Y1P

<150> JP 2007-315143
<151> 2007-12-05

<150> JP 2008-247425
<151> 2008-09-26

<160> 287

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 1
Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 3
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 4
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

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

<400> 5

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

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 6

```
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1               5
```

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 7

```
Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1               5
```

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 8

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
```

35 40 45

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

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

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

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

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 9
Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

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

<400> 10
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 11
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 11
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 12
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 13

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

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 14

```
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1               5
```

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

<400> 15

```
Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1               5
```

<210> 16
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 16

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

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

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

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

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

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

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

<210> 17
<211> 5

<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 17
Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 18
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ala Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 19
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 20
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

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

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 21
Arg Ala Asn Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 22
<211> 7
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 23
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 25
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 26
Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 27
Asp Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His
1 5

<210> 28
<211> 116
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 28
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 29
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

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

<400> 30
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 31
Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 32

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                 105
```

<210> 33
<211> 1406
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 33

atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc 120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtgatac taactacaac 240

cagaagttca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300

gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga caccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 34
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 34

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 35
<211> 716
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 35

```
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt     60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc    120

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtttttag catggtatca gcagaaacag     180

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcaaaagg tgtgccatca    240

aggttcagtg gcagtggatc tggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct    300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcggtgga    360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca    420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac    480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg    540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg    600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca    660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc        716
```

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 37
<211> 1406
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 37

```
atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag     60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gagcttcaat gaagatctcc    120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat    180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtggtac tagctacaac    240

cagaagttca agggcaaggc cacattaact gtagacaagt catccagtac agcctacatg    300

gaactcctca gtctgacatc agaggactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac    360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca    420

gccaaaacga caccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac    480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc    540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac    600
```

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc agttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 38
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 716
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 39
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120

atcacatgtc gaacaagtga gaatatttac agtttttag catggtatca gcagaaacag 180

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcaaaagg tgtgccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc tggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 300

gaagattttg ggagttattt ctgtcaacat cattatgaga gtcctctgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc 716

<210> 40
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 40

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

<210> 41

<211> 1406
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 41
atgggatgga gctggatctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60

gtccagctgc aacagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gaacttcaat gaagatatcc 120

tgcaaggctt ctggttactc attcactggc tacatcatga actgggtgaa gcagagccat 180

ggaaagaacc ttgagtggat tggacttatt aatccttaca atggtggtgc tgagtacaac 240

cagaagttca aggacaaggc cacattcact gtagacaagt catccagcac agcctacatg 300

gagctcctca gtctgacatc tgaagactct gcagtctatt actgtgcaag ggatggttac 360

gacgacggac cctatactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga caccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480

tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600

ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720

gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200

aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380

tctcctggta aataatgagc ggccgc 1406

<210> 42
<211> 445
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 43
<211> 716
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 43

```
atgagtgtgc ccactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt     60

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc    120

ttcacatgtc gagcaaatga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag    180

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca    240

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct    300

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggaa ctcctccgac gttcggtgga    360

ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca    420

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac    480

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg    540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg    600

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca    660

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttaatgagc ggccgc        716
```

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```

<210> 45
<211> 1391
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 45

```
atggaatgta actggatact tccttttatt ctgtcggtaa tttcaggggt ctactcagag     60

gttcagctcc agcagtctgg gactgtgctg gcaaggcctg gggcttccgt gaagatgtcc    120

tgcaaggctt ctggctacac ctttaccaac tactggatgc actgggtaaa acagaggcct    180

ggacagggtc tagaatggat tggtgctatt tatcctggaa atagtgatac tgactacaac    240

cagaagttca agggcaaggc caaactgact gcagtcacat ccgccagcac tgcctacatg    300

gaactcagca gcctgacaaa tgaggactct gcggtctttt tctgtaccac tggttacgac    360

gacttcgacc actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcagccaa aacgacaccc    420
```

```
ccatctgtct atccactggc ccctggatct gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg    480

ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc    540

ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc    600

agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc    660

cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag    720

ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag    780

gatgtgctca ccattactct gactcctaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag    840

gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag    900

acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcagtga acttcccatc    960

atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtcaacag tgcagctttc   1020

cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg   1080

tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg   1140

ataacagact tcttccctga agacattact gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg   1200

gagaactaca agaacactca gcccatcatg gacacagatg gctcttactt cgtctacagc   1260

aagctcaatg tgcagaagag caactgggag gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta   1320

catgagggcc tgcacaacca ccatactgag aagagcctct cccactctcc tggtaaataa   1380

tgagcggccg c                                                        1391
```

<210> 46
<211> 440
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 46

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

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

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

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

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

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

Thr Thr Gly Tyr Asp Asp Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 47
<211> 725
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 47

atggattttc tggtgcagat tttcagcttc ttgctaatca gtgcctcagt tgcaatgtcc 60

agaggagaaa atgtgctcac ccagtctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggaaaag 120

gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaagttcca gttacttgca ctggtaccag 180

cagaagtcag gtgcctcccc caaactctgg atttatagca cttccaactt ggcttctgga 240

gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actatttcac aatcagcagt 300

gtggaggctg aagatgctgc cacttattac tgccagcaat acagtggtta cccactcacg 360

ttcggagggg ggaccaagct ggaaataaaa cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420

ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480

aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540

ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600

accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660

cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttaatgagcg 720

gccgc 725

<210> 48
<211> 215
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 48

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215
```

<210> 49
<211> 425
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 49

```
ccaccatgga ctggacctgg agggtcttct gcttgctggc tgtagctcca ggtgctcact     60

cccaggtgca gctggtgcag tctggggctg aggtgaagaa gcctggggcc tcagtgaagg    120

tttcctgcaa ggcatctgga tacaccttca ccggctacat catgaactgg gtgcgacagg    180

cccctggaca agggcttgag tggatgggac ttattaatcc ttacaatggt ggtactagct    240

acaaccagaa gttcaagggc agagtcacga ttaccgcgga cgaatccacg agcacagcct    300

acatggagct gagcagcctg agatctgagg acacggccgt gtattactgt gcgagagatg    360

gttacgacga cggaccctat actatggact actggggcca gggcaccctc gtcacagtct    420

cctca                                                                425
```

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 50

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

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

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

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
```

```
    50                  55                  60

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

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

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

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

<210> 51
<211> 398
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 51

```
ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc tcctggggct cctgctactc tggctccgag     60

gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag    120

acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattta cagttttta gcatggtatc    180

agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag    240

gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca    300

gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga    360

cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacg                            398
```

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 52

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

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

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

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

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

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

                85                  90                  95

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

<210> 53
<211> 1422
<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 53
gaattccacc atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctccaggtgc 60

tcactcccag gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt 120

gaaggtttcc tgcaaggcat ctggatacac cttcaccggc tacatcatga actgggtgcg 180

acaggcccct ggacaagggc ttgagtggat gggacttatt aatccttaca atggtggtac 240

tagctacaac cagaagttca agggcagagt cacgattacc gcggacgaat ccacgagcac 300

agcctacatg gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag 360

agatggttac gacgacggac cctatactat ggactactgg ggccagggca ccctcgtcac 420

agtctcctca gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct cctccaagag 480

cacctccgag agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt 540

gacggtgtcg tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct 600

acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg 660

cacccagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac 720

agttgagcgc aaatcttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc 780

gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga 840

ggtcacgtgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta 900

cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag 960

cacgttccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga 1020

gtacaagtgc aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa 1080

aaccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat 1140

gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc 1200

cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct 1260

ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca 1320

gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca 1380

gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaatg ataagcggcc gc 1422

<210> 54
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 55
<211> 719
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 55

```
ccaccatgga catgagggtc cccgctcagc tcctggggct cctgctactc tggctccgag     60

gtgccagatg tgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag    120

acagagtcac catcacttgc cgaacaagtg agaatattta cagttttta gcatggtatc    180

agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctataa tgcaaaaacc ttagcaaaag    240

gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca    300

gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca tcattatgag agtcctctga    360

cgttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca tctgtcttca    420

tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg tgcctgctga    480

ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc ctccaatcgg    540

gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca    600

gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca    660

cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag tgttgataa     719
```

<210> 56
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 57
<211> 327
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 57

```
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct     60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag    120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac    180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag    240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag    300

agcttcaaca ggggagagtg ttgataa                                        327
```

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 59
<211> 990
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 59

```
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg     60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg    120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca    180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc    240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc    300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga    360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct    420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg    480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac    540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag    600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc    660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag    720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc    780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg    840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg    900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg    960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa                                     990
```

<210> 60
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 61
<211> 984
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 61

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct cctccaagag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatcttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaatg ataa 984

<210> 62
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 63
<211> 995
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 63

gctagcacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtta atgataagcg gccgc 995

<210> 64
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
```

```
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                325
```

<210> 65
<211> 2208
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 65

```
atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct     60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc    120

acttggagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct    180

tttggaaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg    240
```

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatgtt ggagattaga ggacatagcg 360

aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaaa atatgcactt 480

cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaaa 540

gatacaaacc aaacctacaa ccttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgtcgtagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accaactgag 720

gtggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tttccagaaa acaacactaa cctcacagag 840

acagtgaaca ccactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccaccctgag gattccagcc 960

attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggacatgg actcagagca ccccactctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcacg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcatt 1260

ccatcaaaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac actgttcggg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaatca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560

atccttataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact cacctgtgtt ggcccagtgt tcccaaccct 1680

gctgaaagta gtatagccac atggcgtgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740

gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aaccatgttc caccccagt 1800

gacaagttgg ttattgacaa gtcggtggtg aactttggga atgttctgca agaaatgttc 1860

acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgagtatgtg 1920

acccacccct tcagggctga ctgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980

cctgagattc ctcccagaaa atcccaatac ctacgttcga ggatgccaga agggacctgc 2040

ctagaagccg aagagcagct tctcgtttct ggtcaaagtc tagaaagtct agcaccagac 2100

catgtgcggg aggcagcggc cccaaatccg tatttgaaaa attcagtgac aaccagggaa 2160

tttcttgtgt ctcaaaaact tccagagcac accaaaggag aagtctaa 2208

<210> 66
<211> 735
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 66

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln
```

```
        275                 280                 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Met Phe Thr Asp Glu Ala
```

```
    610                 615                 620

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

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

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

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

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

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

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

<210> 67
<211> 495
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 67

```
atggcctctc actcagcagg ccccgcgacg tccgtgctgt ttctgctctg ctgcctggga     60

ggctggctga cctcccacac gttgcccgtc catttcctac aaccaagtga tatacagaaa    120

atagtcgagg aattacagtc cctctcgaag atgcttttga aagatgtgaa ggaagacaag    180

ggggtgctcg tgtcccagaa ttacacgctg ccgtgtctca cccctgacgc ccagccgcca    240

aacatcatcc acagcccagc catccgggca tatctcaaga caatcagaca gttagacaac    300

aaatctgtta ttgatgagat catagagcac ctcgacaaac tcatatttca agatgcacca    360

gaaacaaaca tttctgtgcc aacagacacc catgaatgta aacgcttcat cctgactatt    420

tctcaacagt tttcagagtg catggacctt gcattaaaat cgttgacttc tggagcccag    480

caggccacca cttaa                                                     495
```

<210> 68
<211> 164
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 68

```
Met Ala Ser His Ser Ala Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu
1               5                   10                  15

Cys Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe
            20                  25                  30

Leu Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu
        35                  40                  45
```

Ser Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val
50 55 60

Ser Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro
65 70 75 80

Asn Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg
85 90 95

Gln Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp
100 105 110

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

Asp Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe
130 135 140

Ser Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln
145 150 155 160

Gln Ala Thr Thr

<210> 69
<211> 2934
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 69
atggctctat ttgtagtctt tcagacaaca ttcttcttaa cattgctgtc cttgaggact 60

taccagagtg aagtcttggc tgaacgttta ccattgactc ctgtgtcact taaagtttcc 120

accaattcta tacatcagag tttgcattta caatggactg tccacaacct tccttatcat 180

caggaattga aaatggtatt tcagatccag atcagtagga ttgaaacatc caatgtcgtc 240

tgggtgggga attacagcac cactgtgaag tggaaccagg ttctgcattg gagctgggaa 300

tcggaactcc ctttggaatg tgccacacac tttgtaagaa tcaagagtgt gatagacgat 360

gccagtttcc ctgagccaaa tttctggagc aactggagtt cctgggagga agtcagtgta 420

caagattatc ttggacgggg cactttgttc gttttcccta aagataagct ggtggaagaa 480

ggctccaatg ttaccatttg ttatgtttct aggaacattc aaaataatgt atcctgttat 540

ttggaaggga aacagattca cggagaacaa cttgatccac atgtaactgc attcaacttg 600

aatagtgtgc ctttcattag gaatagaggg acaaatatct attgtgaggc gagtcaagga 660

aatgtcagta aaggcataga aggcatcgtt ctctttgtct caaaagtact tgaggagccc 720

aaggactttt cttgtgaatc ccaggacttc aacactttgc actgtacttg ggatcctggg 780

acggacactg ccttggggtg gtctaaacaa ccttcccaaa gctacacttt atttgaatca 840

ttttctgggg aaaagaaact ttgtacgcac aaaaactggt gtaattggca aataactcaa 900

gactcacaag aaatgtataa cttcacactc atagctgaaa attacttaag gaagagaagt 960

gtcaatatcc tttttaacct gactcatcga gtttatttaa tgaatccttt tagtgtcaac 1020

tttgaaaatg taaatgccac aaatgccatc atgacctgga aggtgcactc catgaggaat 1080

aatttcacat atttgtgtca gattgaactc catggtgaag gaaaaatgat gcaatacgat 1140

gtttctatca acgtgaacgg tgagtacttc ttaagtgaac tggaacctgc cacagaatat 1200

atggcccgag tacgctgtgc tgatgccagc cacttctgga aatggactga atggagtggt 1260

cagaacttca ccacacttga agctgctccg tcagaggccc ctgatgtctg gagaagtgtg 1320

aactcagagc caggaaatca tactgtgacc ttattctgga agccattatc aaaactgcat 1380

gccaatggaa agatcctgtt ctataatgta gttgtagaaa acctagacaa accgtccagg 1440

tcagagctcc gttccattcc ggcaccagcc aacagcacaa aactaatcct cgacaggtgt 1500

tcctaccaaa tctgcgtcac agctaacaac agtgtgggcg cttctcctgc ttctataata 1560

gtcatctctg cggaccctga aaacaaagag gttgaggaag aaagaattgc aggcacagag 1620

ggtggattct ctctgtcttg gaaaccccag cctggagatg ttataggcta tgttgtggac 1680

tggtgtgacc atccccagga tgtgctccag tggaagaatg taggtcccaa taccacaagc 1740

acagtcatta gcacagatgc ttttaggcca ggagttcgat acgacttcag aatctatggg 1800

ttatctacaa aaaggattgc ttgtttatta gagaaaaaaa caggatactc tcaggaactg 1860

gctccttcag acaaccctca cgtgctggta gatatgttga catcccactc cttcactctg 1920

agttggaaag attactctac tgaatctcaa cctggtttta tacaagggta ccatgtctat 1980

ctgaaatcca aggcgaggca gtgccaccca cgatttcaaa aggcagttct ttcagatggt 2040

tcagaatgtt gcaaatacaa aattgacaac ccagaagaaa aggcattgat tgtggacaac 2100

ctaaagccag aatccttcta tgagtttttc gttactccat tcactagtgc tggcgagggc 2160

cccaatgcta cgttcacgaa ggtcacgact ccggatgaac actcctccat gttgattcgt 2220

atcctactgc ccatggtttt ctgcgtcttg ctcatcatga tcgtgtgcta cttgaaaagt 2280

cagtggatca aggagacgtg ttatcctgac atccctgacc cttacaagag cagcatcctg 2340

tcgttaataa aattcaagga gaaccctcac ctaacaataa tgaatgtcag tgactgtatc 2400

ccagatgcta ttgaagttgt cagcaagcca gaagggacaa agatacagct cctaggcact 2460

aggaagtcac tcacagaaac tgagttaact aagcctaact acctttatct ccttccaaca 2520

gaaaagaatc actctggccc tggcccctgc atctgttttg agaactttac ctacaaccag 2580

gcagcttctg acgctggctc ttgtggccat gttccagtac cccccaaagc cccaccaagt 2640

atgctaggac taatgacctc acctgaaaat gtactaaagg cgctagaaaa aaactacatg 2700

aactccctgg gagaagtccc agctggagaa acaagtttga attatgtgtc ccagttggct 2760

tcacccatgt ctggagacaa ggacagtctc ccaacaaacc cagtggagcc accacactgt 2820

tcagagtata aaatgcaaat ggcagtcccc ctgcgtcttg ccctgcctcc cccgaccgag 2880

aatagcagcc tttcctcaat tacccttta gatccaggtg aacactaccg ctaa 2934

<210> 70
<211> 977
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 70

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Asp Arg Cys Ser Tyr Gln Ile Cys Val Thr Ala Asn Asn Ser Val
            500                 505                 510

Gly Ala Ser Pro Ala Ser Ile Ile Val Ile Ser Ala Asp Pro Glu Asn
        515                 520                 525

Lys Glu Val Glu Glu Glu Arg Ile Ala Gly Thr Glu Gly Gly Phe Ser
    530                 535                 540

Leu Ser Trp Lys Pro Gln Pro Gly Asp Val Ile Gly Tyr Val Val Asp
545                 550                 555                 560

Trp Cys Asp His Pro Gln Asp Val Leu Gln Trp Lys Asn Val Gly Pro
                565                 570                 575

Asn Thr Thr Ser Thr Val Ile Ser Thr Asp Ala Phe Arg Pro Gly Val
            580                 585                 590

Arg Tyr Asp Phe Arg Ile Tyr Gly Leu Ser Thr Lys Arg Ile Ala Cys
        595                 600                 605

Leu Leu Glu Lys Lys Thr Gly Tyr Ser Gln Glu Leu Ala Pro Ser Asp
    610                 615                 620
```

```
Asn Pro His Val Leu Val Asp Met Leu Thr Ser His Ser Phe Thr Leu
625                 630                 635                 640

Ser Trp Lys Asp Tyr Ser Thr Glu Ser Gln Pro Gly Phe Ile Gln Gly
                645                 650                 655

Tyr His Val Tyr Leu Lys Ser Lys Ala Arg Gln Cys His Pro Arg Phe
            660                 665                 670

Gln Lys Ala Val Leu Ser Asp Gly Ser Glu Cys Cys Lys Tyr Lys Ile
        675                 680                 685

Asp Asn Pro Glu Glu Lys Ala Leu Ile Val Asp Asn Leu Lys Pro Glu
    690                 695                 700

Ser Phe Tyr Glu Phe Phe Val Thr Pro Phe Thr Ser Ala Gly Glu Gly
705                 710                 715                 720

Pro Asn Ala Thr Phe Thr Lys Val Thr Thr Pro Asp Glu His Ser Ser
                725                 730                 735

Met Leu Ile Arg Ile Leu Leu Pro Met Val Phe Cys Val Leu Leu Ile
            740                 745                 750

Met Ile Val Cys Tyr Leu Lys Ser Gln Trp Ile Lys Glu Thr Cys Tyr
        755                 760                 765

Pro Asp Ile Pro Asp Pro Tyr Lys Ser Ser Ile Leu Ser Leu Ile Lys
    770                 775                 780

Phe Lys Glu Asn Pro His Leu Thr Ile Met Asn Val Ser Asp Cys Ile
785                 790                 795                 800

Pro Asp Ala Ile Glu Val Val Ser Lys Pro Glu Gly Thr Lys Ile Gln
                805                 810                 815

Leu Leu Gly Thr Arg Lys Ser Leu Thr Glu Thr Glu Leu Thr Lys Pro
            820                 825                 830

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg
```

<210> 71
<211> 1665
<212> DNA
<213> Macaca fascicularis

<400> 71

atgatgtgga cctgggcact gtggatgttc cctttactct gcaaattcgg cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aactagttat acccagtaca cagctaagag aacttacgct 180

tttggaaaaa aacatgataa ttgtacaacc agtagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctgat atgacatgtt ggagattaga ggacatagcg 360

aaaactgaac cacctgagat tttcagtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

cggattgaat ggataaagcc tgagttggca cctgtttcat ctgatttaaa atatgcactt 480

cgattcagga cagtcaatag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaaa 540

gatacaaacc aaacctacaa ccttatgggg ctgcaggctt ttacagagta tgtcgtagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accaactgag 720

gtggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tttccagaaa acaacactaa cctcacagag 840

acagtgaaca ccactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag ctattgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtga ccaccctgag gattccagcc 960

attcaggaaa agtcatttcg gtgcattgag gtcatgcagg cctgccttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggacatgg actcagagca ccccactctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacaatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcacg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcatt 1260

ccatcaaaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaact ccagcatctt gcagtatggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac actgttcggg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaatca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ttttgagatt 1560

atccttataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacggtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact cacctgtgtt aatga 1665

<210> 72
<211> 553
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```
Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
545                 550
```

<210> 73
<211> 1665
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 73

```
atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct     60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc    120
```

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccaccctt tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560

atcctcataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact catctgtgtt aatga 1665

<210> 74
<211> 553
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys
545                 550
```

<210> 75
<211> 2199
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 75

```
atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccctcactct gcaaattcag cctggcagct     60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc    120

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct    180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg    240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct    300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg    360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt    420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt    480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag    540
```

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccacccct tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt cattcagtgt ctttgagatt 1560

atcctcataa cttctctgat tggtggaggc cttcttattc tcattatcct gacagtggca 1620

tatggtctca aaaaacccaa caaattgact catctgtgtt ggcccaccgt tcccaaccct 1680

gctgaaagta gtatagccac atggcatgga gatgatttca aggataagct aaacctgaag 1740

gagtctgatg actctgtgaa cacagaagac aggatcttaa aaccatgttc caccccagt 1800

gacaagttgg tgattgacaa gttggtggtg aactttggga atgttctgca agaaattttc 1860

acagatgaag ccagaacggg tcaggaaaac aatttaggag gggaaaagaa tgggtatgtg 1920

acctgcccct tcaggcctga ttgtcccctg gggaaaagtt ttgaggagct cccagtttca 1980

cctgagattc cgcccagaaa atcccaatac ctacgttcga ggatgccaga ggggacccgc 2040

ccagaagcca aagagcagct tctcttttct ggtcaaagtt tagtaccaga tcatctgtgt 2100

gaggaaggag ccccaaatcc atatttgaaa aattcagtga cagccaggga atttcttgtg 2160

tctgaaaaac ttccagagca caccaaggga gaagtctaa 2199

<210> 76
<211> 732
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 77
<211> 1542
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 77

atgatgtgga cctgggcact gtggatgctc ccttcactct gcaaattcag cctggcagct 60

ctgccagcta agcctgagaa catttcctgt gtctactact ataggaaaaa tttaacctgc 120

acttggagtc caggaaagga aaccagttat acccagtaca cagttaagag aacttacgct 180

tttggagaaa aacatgataa ttgtacaacc aatagttcta caagtgaaaa tcgtgcttcg 240

tgctcttttt tccttccaag aataacgatc ccagataatt ataccattga ggtggaagct 300

gaaaatggag atggtgtaat taaatctcat atgacatact ggagattaga gaacatagcg 360

aaaactgaac cacctaagat tttccgtgtg aaaccagttt tgggcatcaa acgaatgatt 420

caaattgaat ggataaagcc tgagttggcg cctgtttcat ctgatttaaa atacacactt 480

cgattcagga cagtcaacag taccagctgg atggaagtca acttcgctaa gaaccgtaag 540

gataaaaacc aaacgtacaa cctcacgggg ctgcagcctt ttacagaata tgtcatagct 600

ctgcgatgtg cggtcaagga gtcaaagttc tggagtgact ggagccaaga aaaaatggga 660

atgactgagg aagaagctcc atgtggcctg gaactgtgga gagtcctgaa accagctgag 720

gcggatggaa gaaggccagt gcggttgtta tggaagaagg caagaggagc cccagtccta 780

gagaaaacac ttggctacaa catatggtac tatccagaaa gcaacactaa cctcacagaa 840

acaatgaaca ctactaacca gcagcttgaa ctgcatctgg gaggcgagag cttttgggtg 900

tctatgattt cttataattc tcttgggaag tctccagtgg ccaccctgag gattccagct 960

attcaagaaa aatcgtttca gtgcattgag gtcatgcagg cctgcgttgc tgaggaccag 1020

ctagtggtga agtggcaaag ctctgctcta gacgtgaaca cttggatgat tgaatggttt 1080

ccggatgtgg actcagagcc caccacccct tcctgggaat ctgtgtctca ggccacgaac 1140

tggacgatcc agcaagataa attaaaacct ttctggtgct ataacatctc tgtgtatcca 1200

atgttgcatg acaaagttgg cgagccatat tccatccagg cttatgccaa agaaggcgtt 1260

ccatcagaag gtcctgagac caaggtggag aacattggcg tgaagacggt cacgatcaca 1320

tggaaagaga ttcccaagag tgagagaaag ggtatcatct gcaactacac catcttttac 1380

caagctgaag gtggaaaagg attctccaag acagtcaatt ccagcatctt gcagtacggc 1440

ctggagtccc tgaaacgaaa gacctcttac attgttcagg tcatggccag caccagtgct 1500

gggggaacca acgggaccag cataaatttc aagacattgt ca 1542

<210> 78
<211> 514
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
```

```
            260                 265                 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser
```

<210> 79
<211> 662
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

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

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

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

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

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

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

Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile Glu Val Glu
            100                 105                 110

Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr Tyr Trp Arg
        115                 120                 125

Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys
    130                 135                 140

Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro
145                 150                 155                 160

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

Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg
            180                 185                 190

Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr
        195                 200                 205

Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp
    210                 215                 220

Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro
225                 230                 235                 240

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

Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val
            260                 265                 270

Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn
        275                 280                 285

Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu
    290                 295                 300

His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

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

Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp
            340                 345                 350

Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp
        355                 360                 365
```

```
Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys
385                 390                 395                 400

Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His
                405                 410                 415

Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly
            420                 425                 430

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

Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly
    450                 455                 460

Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly
465                 470                 475                 480

Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser
                485                 490                 495

Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser
            500                 505                 510

Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser Phe
        515                 520                 525

Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly Gly Gly Leu
    530                 535                 540

Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys Lys Pro Asn
545                 550                 555                 560

Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro Ala Glu Ser
                565                 570                 575

Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys Leu Asn Leu
            580                 585                 590

Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile Leu Lys Pro
        595                 600                 605

Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu Val Val Asn
    610                 615                 620

Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala Arg Thr Gly
625                 630                 635                 640

Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Thr Arg Ile Leu Ser
                645                 650                 655

Ser Cys Pro Thr Ser Ile
            660
```

<210> 80
<211> 732
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> SEÑAL
<222> (1)..(20)

<220>
<221> TRANSMEM
<222> (520)..(543)

<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 81
<211> 716
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 81

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

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

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
        35                  40                  45

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

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65                  70                  75                  80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
        115                 120                 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
    130                 135                 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145                 150                 155                 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
                165                 170                 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
            180                 185                 190
```

```
Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
        195                 200                 205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro
    210                 215                 220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr
                245                 250                 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr
            260                 265                 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val
        275                 280                 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Lys Ala
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro
                325                 330                 335

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser
            340                 345                 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp
        355                 360                 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser
    370                 375                 380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln
385                 390                 395                 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val
                405                 410                 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro
            420                 425                 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln
        435                 440                 445

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

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp
465                 470                 475                 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn
                485                 490                 495

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser
            500                 505                 510

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe
        515                 520                 525
```

```
Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val
    530                 535                 540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe
545                 550                 555                 560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp
                565                 570                 575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu
            580                 585                 590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala
        595                 600                 605

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val
    610                 615                 620

Thr Ser Pro Ser Arg Pro Asp Gly Pro Pro Gly Lys Ser Phe Lys Glu
625                 630                 635                 640

Pro Ser Val Leu Thr Glu Val Ala Ser Glu Asp Ser His Ser Thr Cys
                645                 650                 655

Ser Arg Met Ala Asp Glu Ala Tyr Ser Glu Leu Ala Arg Gln Pro Ser
            660                 665                 670

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

Gln Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu Phe Leu Val
    690                 695                 700

His Glu Asn Ile Pro Glu His Ser Lys Gly Glu Val
705                 710                 715
```

<210> 82
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 82
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 83
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 83
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 84
Gly Gly Gly Gly Ser
1   5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 85
Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 86
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 87
Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 88
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 88
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 89
Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 90
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 90
taatagcggc cgctcattat ttaccaggag agtgggagag 40

<210> 91
<211> 40
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 91
taatagcggc cgctcattaa cactcattcc tgttgaagct 40

<210> 92
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 92
gacgaattcc accatgggat ggagctggat ctt 33

<210> 93
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 93
gacgaattcc accatgagtg tgcccactca ggt 33

<210> 94
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 94
gacgaattcc accatggaat gtaactggat act 33

<210> 95
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> una secuencia de cebador sintetizada artificialmente

<400> 95
gacgaattcc accatggatt ttctggtgca gat 33

<210> 96
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

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

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

<210> 97
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 98
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 102
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

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

<210> 104
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 104
Asp Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Pro Met Ile Thr Thr Asp Trp Phe Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 105
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 106
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 107
Met Ile Thr Thr Asp Trp Phe Phe Asp Val
1 5 10

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 108

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

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe
            20                  25                  30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Trp
                85                  90                  95

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

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 109

```
Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asp Phe Leu His
1               5                   10
```

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 110

```
Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
1               5
```

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 111

```
Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Trp Thr
1               5
```

<210> 112
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 112

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 113
Glu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 114
Leu Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 115
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 116
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 117
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 118
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 119
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 120
Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 121
Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 122
Arg Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 123
Asp Ala Lys Thr Leu Ala Lys
1 5

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 124
Asn Ala Gln Thr Leu Ala Lys
1 5

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

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 125
Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys
1 5

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

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 126
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gln
1 5

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

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 127
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 128
<211> 324
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 128

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro
```

<210> 129
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 129

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 130
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 130

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
```

```
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 131
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 131

```
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1               5                   10                  15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
            20                  25                  30
```

<210> 132
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 132

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 133
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 133

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
```

```
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
```

```
            340                 345                 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Pro Gly Lys
    450
```

<210> 134
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 134

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 135
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 135

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

```
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 136
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 136

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
```

```
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 137

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 138

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 139
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 139
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 140
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 140
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 141

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 142
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 142

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 143
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 143

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 144

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 145

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 146

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 147

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 148

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Glu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 149

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 150

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 151
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 151

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 152
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 152

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
```

```
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 153
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 153

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
```

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 154
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 154

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 155
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 155

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
```

```
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 156

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 157
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 157

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335
```

```
Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 158
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 158

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
```

```
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 159
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 159

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

```
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 160
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 160

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 161
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 161

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
```

```
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 162
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 162

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
```

```
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 163
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 163

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 164
<211> 443
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 164

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
            20                  25                  30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
```

```
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly

385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440
```

<210> 165
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 165

```
Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr His Leu Thr Ala Val Ser Ser
1               5                  10                  15

Pro Ala Pro Gly Thr Pro Ala Phe Trp Val Ser Gly Trp Leu Gly Pro
            20                  25                  30

Gln Gln Tyr Leu Ser Tyr Asn Ser Leu Arg Gly Glu Ala Glu Pro Cys
        35                  40                  45

Gly Ala Trp Val Trp Glu Asn Gln Val Ser Trp Tyr Trp Glu Lys Glu
    50                  55                  60

Thr Thr Asp Leu Arg Ile Lys Glu Lys Leu Phe Leu Glu Ala Phe Lys
65                  70                  75                  80

Ala Leu Gly Gly Lys Gly Pro Tyr Thr Leu Gln Gly Leu Leu Gly Cys
                85                  90                  95

Glu Leu Gly Pro Asp Asn Thr Ser Val Pro Thr Ala Lys Phe Ala Leu
            100                 105                 110

Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys Gln Gly Thr Trp Gly
        115                 120                 125

Gly Asp Trp Pro Glu Ala Leu Ala Ile Ser Gln Arg Trp Gln Gln Gln
    130                 135                 140

Asp Lys Ala Ala Asn Lys Glu Leu Thr Phe Leu Leu Phe Ser Cys Pro
145                 150                 155                 160

His Arg Leu Arg Glu His Leu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Leu Glu Trp
                165                 170                 175

Lys Glu Pro Pro Ser Met Arg Leu Lys Ala Arg Pro Ser Ser Pro Gly
            180                 185                 190

Phe Ser Val Leu Thr Cys Ser Ala Phe Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu
        195                 200                 205

Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly
    210                 215                 220

Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Lys Ser Gly Asp Glu His His Tyr Cys Cys Ile Val Gln His
                245                 250                 255

Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val Glu Leu
            260                 265
```

<210> 166
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 166

```
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1               5                   10                  15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
            20                  25                  30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
        35                  40                  45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
    50                  55                  60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65                  70                  75                  80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
                85                  90                  95

Arg Asp Met
```

<210> 167
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 167

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 168

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 169

```
Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 170

```
Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln
1               5
```

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 171

```
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe Gln
1               5                   10                  15

Asp
```

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 172

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Asp Gln Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 173
Gly Tyr Val Met Asn
1 5

<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 174
Gly Tyr Ile Ile Asn
1 5

<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 175
Gly Tyr Ile Leu Asn
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 176
Gly Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 177
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 17

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 178
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 179
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 179
Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 180
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 181
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Tyr
1 5 10

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 182
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Thr
1 5 10

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 183
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Ser
1 5 10

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 184
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 185
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 186
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 186
Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 187
Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 188
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 189
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 190
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 191
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 192
Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 193
Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 194
Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 195
Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Phe
1 5

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 196
Gly Tyr Val Leu Asn
1 5

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 197
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 198
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 199
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 200
Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 201
Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 202
Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Val Ala
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 203
Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 204
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 204

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 205
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 205

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 206

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 206

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 207
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 207

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 208
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 208

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 209

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 209

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 210
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 210

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 211
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 211

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 212

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 212

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 213
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 213

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 214
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 214

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 215

<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 215

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 216
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 216

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 217
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 217

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 218

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 218

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 219

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 220

<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 220

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 221

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 222
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 222

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60
```

```
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 223
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 223

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

```
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 224
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 224

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 225
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 225

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110
```

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 226
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 226

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
```

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
```

```
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 227
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 227

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 228
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 228

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 229
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 229

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
```

```
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 230
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 230

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
```

```
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 231
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 231

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205
```

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 232
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 232

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

```
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 233
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 233

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 234
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 234

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 235
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 235

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

```
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 236
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 236

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Arg Phe
            20                  25                  30
```

```
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 237
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 237

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
```

```
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 238
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 238

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 239
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 239

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 240
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 240

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 241
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 241

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 242
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 242

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

```
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 243
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 243

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30
```

```
Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
```

```
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 244
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 244

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
```

```
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 245
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 245

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 246
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 246

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

```
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 247
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 247

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

```
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 248
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 248

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 249
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 249

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
```

```
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
```

```
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 250
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 250

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140
```

```
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 251
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 251

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 252
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 252
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 253
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 253

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 254
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 254

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 255
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 255

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
            20                  25                  30

Val Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
```

```
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 256
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 256

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe
            20                  25                  30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
```

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 257
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

```
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
    210                 215                 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 258
<211> 530
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

```
Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1               5                   10                  15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
            20                  25                  30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140
```

```
Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu
225                 230                 235                 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro
            260                 265                 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln
        275                 280                 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser
    290                 295                 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala
305                 310                 315                 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val
                325                 330                 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val
            340                 345                 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr
        355                 360                 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln
    370                 375                 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro
385                 390                 395                 400
```

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala
405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile
420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala
485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr
500 505 510

Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
515 520 525

Asp Leu
530

<210> 259
<211> 517
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 259
Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65 70 75 80

```
Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
        115                 120                 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
    130                 135                 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145                 150                 155                 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
                165                 170                 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
            180                 185                 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
        195                 200                 205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro
    210                 215                 220

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr
                245                 250                 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr
            260                 265                 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val
        275                 280                 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro
                325                 330                 335
```

```
Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser
            340                 345                 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp
        355                 360                 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser
    370                 375                 380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln
385                 390                 395                 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val
                405                 410                 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro
            420                 425                 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln
        435                 440                 445

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu
    450                 455                 460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp
465                 470                 475                 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn
                485                 490                 495

Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile
            500                 505                 510

Ser Glu Glu Asp Leu
        515
```

<210> 260
<211> 531
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 260

```
Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
            20                  25                  30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe
        115                 120                 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp
    130                 135                 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala
                165                 170                 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln
            180                 185                 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser
        195                 200                 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu
    210                 215                 220

Glu Ala Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp
225                 230                 235                 240

Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly
                245                 250                 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala
            260                 265                 270
```

```
Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln
        275                 280                 285

Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser
    290                 295                 300

Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp
305                 310                 315                 320

Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile
                325                 330                 335

Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val
            340                 345                 350

Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe
        355                 360                 365

Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile
    370                 375                 380

Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr
                405                 410                 415

Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn
            420                 425                 430

Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser
        435                 440                 445

Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu
    450                 455                 460

Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys
465                 470                 475                 480

Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met
                485                 490                 495

Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys
            500                 505                 510

Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
        515                 520                 525

Glu Asp Leu
    530
```

<210> 261
<211> 516
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 261

```
Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1               5                  10                  15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
            20                  25                  30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
    50                  55                  60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65                  70                  75                  80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn
        115                 120                 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe
    130                 135                 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp
145                 150                 155                 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly
                165                 170                 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn
            180                 185                 190
```

```
Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr
        195                 200                 205

Met Glu Glu Val Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro
    210                 215                 220

Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr
                245                 250                 255

Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn
            260                 265                 270

Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met
        275                 280                 285

Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile
    290                 295                 300

Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala
305                 310                 315                 320

Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu
                325                 330                 335

Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu
            340                 345                 350

Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr
        355                 360                 365

Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val
    370                 375                 380

Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala
385                 390                 395                 400

Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu
                405                 410                 415

Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys
            420                 425                 430

Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala
```

```
        435                 440                 445

Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln
    450                 455                 460

Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val
465                 470                 475                 480

Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe
                485                 490                 495

Lys Thr Leu Ser His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser
            500                 505                 510

Glu Glu Asp Leu
        515
```

<210> 262
<211> 524
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 262

```
Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe
1               5                   10                  15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr
            20                  25                  30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr
        35                  40                  45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys
    50                  55                  60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser
65                  70                  75                  80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile
                85                  90                  95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr
            100                 105                 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu
        115                 120                 125
```

```
Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg
145                 150                 155                 160

Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys
                165                 170                 175

Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu
            180                 185                 190

Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser
        195                 200                 205

Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp
    210                 215                 220

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
225                 230                 235                 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
                245                 250                 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
            260                 265                 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
        275                 280                 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
    290                 295                 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
                325                 330                 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
            340                 345                 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
        355                 360                 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
```

370 375 380

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
450 455 460

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 263
<211> 524
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 263
Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
50 55 60

```
Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65                  70                  75                  80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
        115                 120                 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
    130                 135                 140

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
                165                 170                 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
            180                 185                 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro His Val Leu Asp
    210                 215                 220

Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val
225                 230                 235                 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
                245                 250                 255

Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr
            260                 265                 270

Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser
        275                 280                 285

Gln Ala His Ser Val Ser Val Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser
    290                 295                 300

Gln Glu Thr Ile Leu Arg Ile Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln
```

305 310 315 320

Tyr Ile Lys Ser Met Gln Ala Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val
325 330 335

Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp
340 345 350

Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser
355 360 365

Val Ser Gln Val Thr Asn Trp Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro
370 375 380

Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val
385 390 395 400

Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu
405 410 415

Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr
420 425 430

Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn
435 440 445

Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys
450 455 460

Thr Val Asn Ser His Ala Leu Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg
465 470 475 480

Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly
485 490 495

Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His
500 505 510

His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
515 520

<210> 264
<211> 523
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 264

```
Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser
1               5                   10                  15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr
            20                  25                  30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn
    50                  55                  60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys
65                  70                  75                  80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly
                85                  90                  95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile
            100                 105                 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys Pro Val Leu Gly
        115                 120                 125

Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro
    130                 135                 140

Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser
145                 150                 155                 160

Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn
                165                 170                 175

Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile
            180                 185                 190

Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser
        195                 200                 205

Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu
    210                 215                 220

Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val
225                 230                 235                 240

Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr
```

```
                245                 250                 255

Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr
            260                 265                 270

Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu His Leu Gly Gly
        275                 280                 285

Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser
    290                 295                 300

Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln
305                 310                 315                 320

Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp Gln Leu Val Val
                325                 330                 335

Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp
            340                 345                 350

Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val
        355                 360                 365

Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe
    370                 375                 380

Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His Asp Lys Val Gly
385                 390                 395                 400

Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu
                405                 410                 415

Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys Thr Val Thr Ile
            420                 425                 430

Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn
        435                 440                 445

Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr
    450                 455                 460

Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys
465                 470                 475                 480

Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr
                485                 490                 495

Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser His His His His His
            500                 505                 510

His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
        515                 520
```

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 265
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 266
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 267
Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 268
Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Thr
1 5 10

<210> 269
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 269
Asp Gly Leu Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Glu Ser
1 5 10

<210> 270
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 270
Gly Tyr Ile Met Asn
1 5

<210> 271
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 271
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 272
Gly Tyr Val Met Asn
1 5

<210> 273
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 273
Gly Tyr Ile Ile Asn
1 5

<210> 274
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 274
Gly Tyr Ile Leu Asn
1 5

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 275
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 276
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 276
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 277
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 278
Gln His His Tyr Glu Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 279
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 280
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Arg Phe Val Ala
1 5 10

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 281
Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 282
Gln His His Tyr Glu Asp Pro Leu Thr
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 283
Gln His His Thr Glu Ser Pro Leu Phe
1 5

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 284
Gly Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 285
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia peptídica sintetizada artificialmente

<400> 286
Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 287
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Una secuencia sintetizada artificialmente

<400> 287
His His His His His His Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-NR10/IL-31RA neutralizante que reconoce la región de aminoácidos entre las posiciones 21 y 120 de la secuencia de aminoácidos de NR10/IL-31RA humano de SEQ ID Nº: 76, en el que el anticuerpo comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID Nº: 12 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID Nº: 16.

2. Un anticuerpo anti-NR10/IL-31RA neutralizante que reconoce la región de aminoácidos entre las posiciones 21 y 120 de la secuencia de aminoácidos de NR10/IL-31RA humano de SEQ ID Nº: 76, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 9, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 10, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 11, y una región variable de la cadena ligera que comprende una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 13, una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 14, y una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nº: 15.

3. Un anticuerpo anti-NR-10/IL-31RA neutralizante que se une al mismo epítopo que un epítopo unido por el anticuerpo de la reivindicación 1 o 2.

4. El anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, que es un anticuerpo humanizado.

5. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

7. El uso del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un agente terapéutico para una enfermedad inflamatoria.

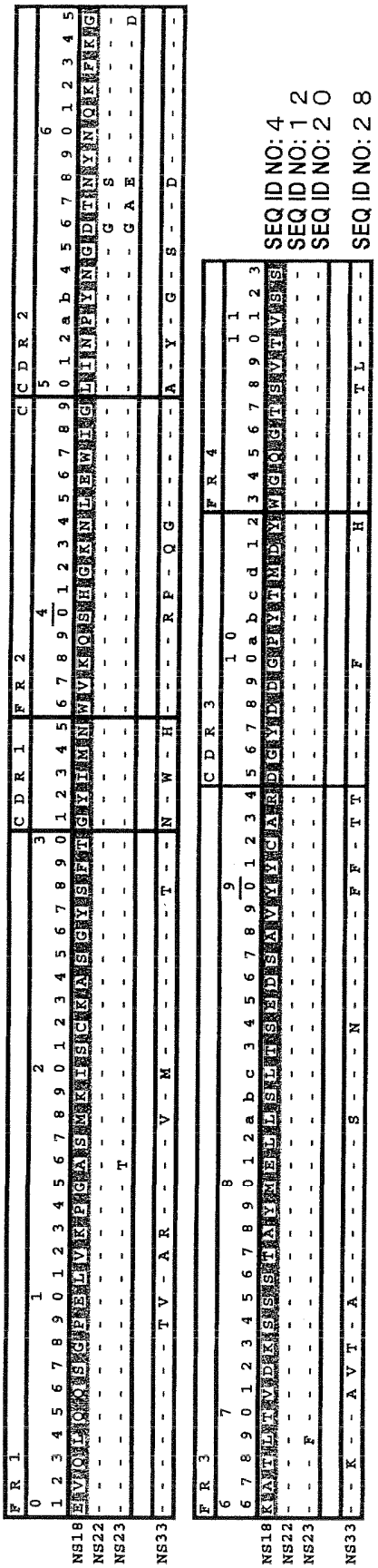


FIG. 1

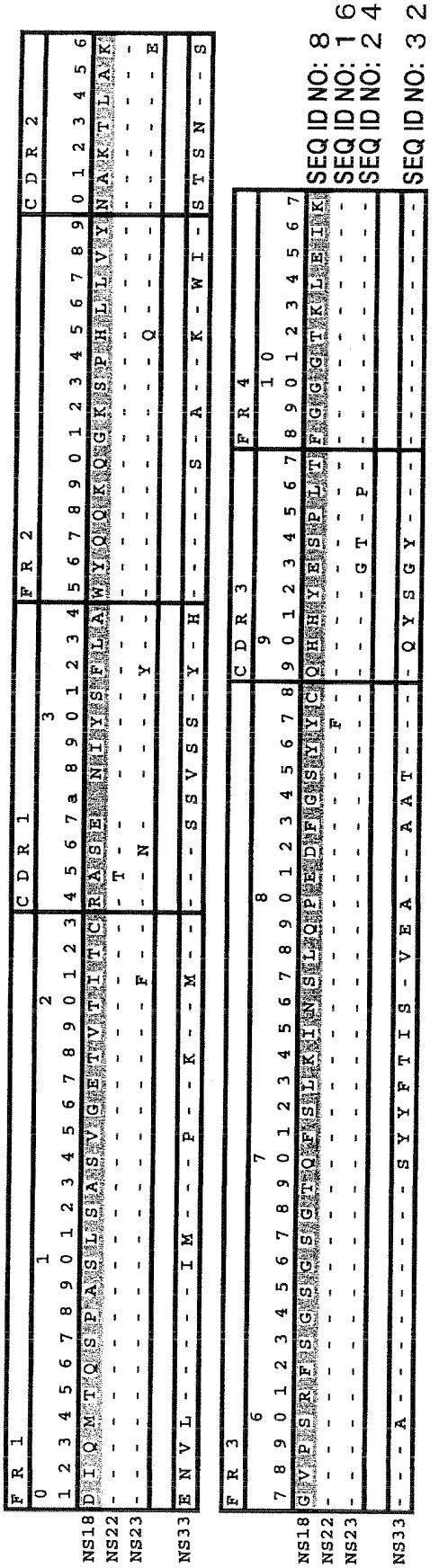

FR 1
CDR 1
FR 2
CDR 2
FR 3
CDR 3
FR 4
NS18
NS22
NS23
NS33
SEQ ID NO: 8
SEQ ID NO: 16
SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 32

FIG. 2

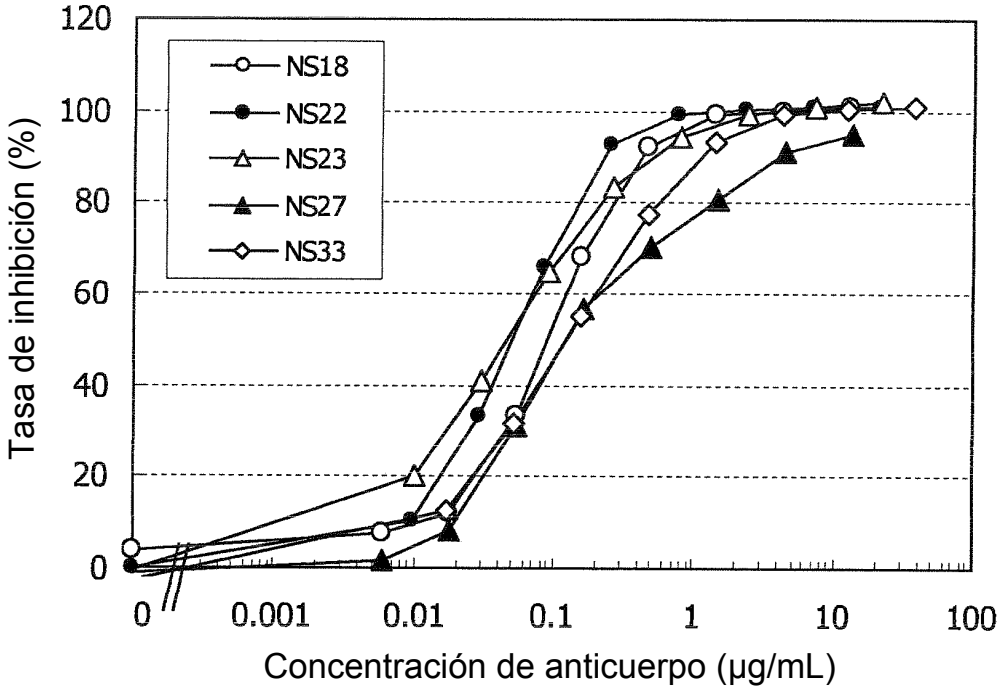

120
100
80
60
40
20
0
Tasa de inhibición (%)
NS18
NS22
NS23
NS27
NS33
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Concentración de anticuerpo (µg/mL)

FIG. 3

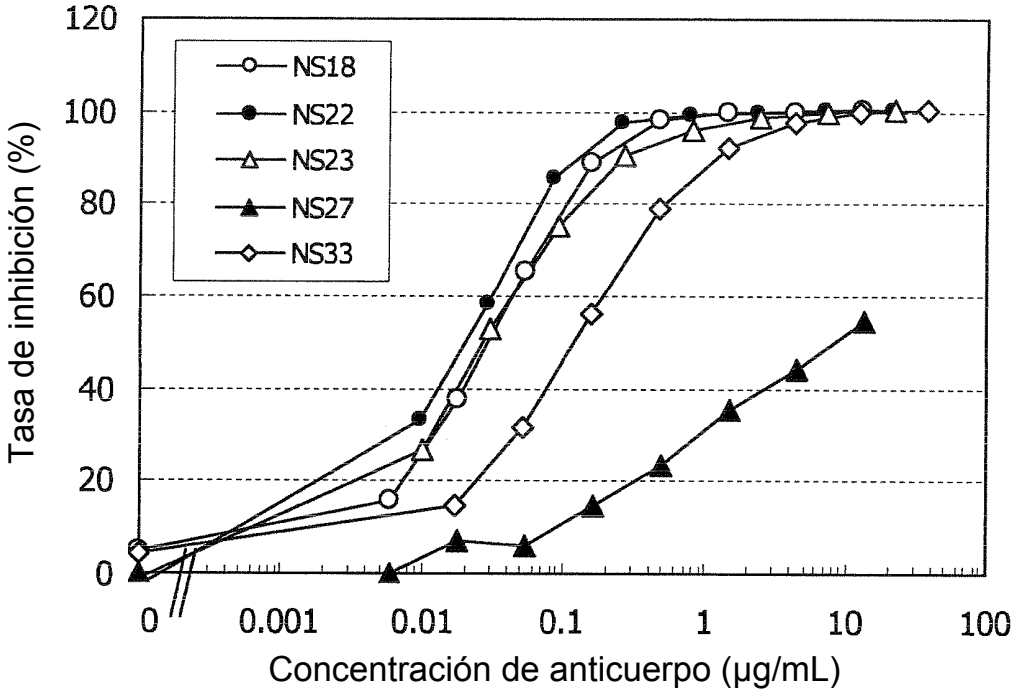

120
100
80
60
40
20
0
Tasa de inhibición (%)
NS18
NS22
NS23
NS27
NS33
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Concentración de anticuerpo (µg/mL)

FIG. 4

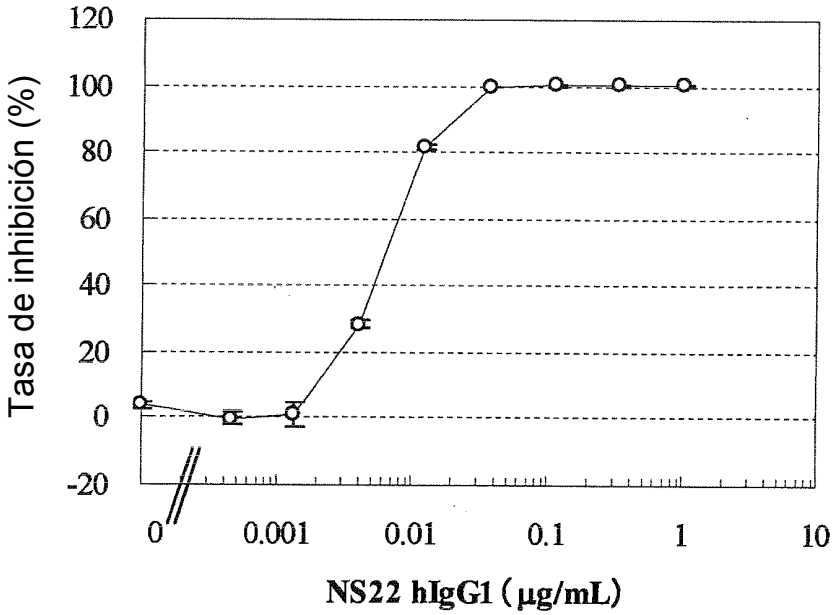

120
100
80
60
40
20
0
-20
Tasa de inhibición (%)
0
0.001
0.01
0.1
1
10
NS22 hIgG1 (μg/mL)

FIG. 5

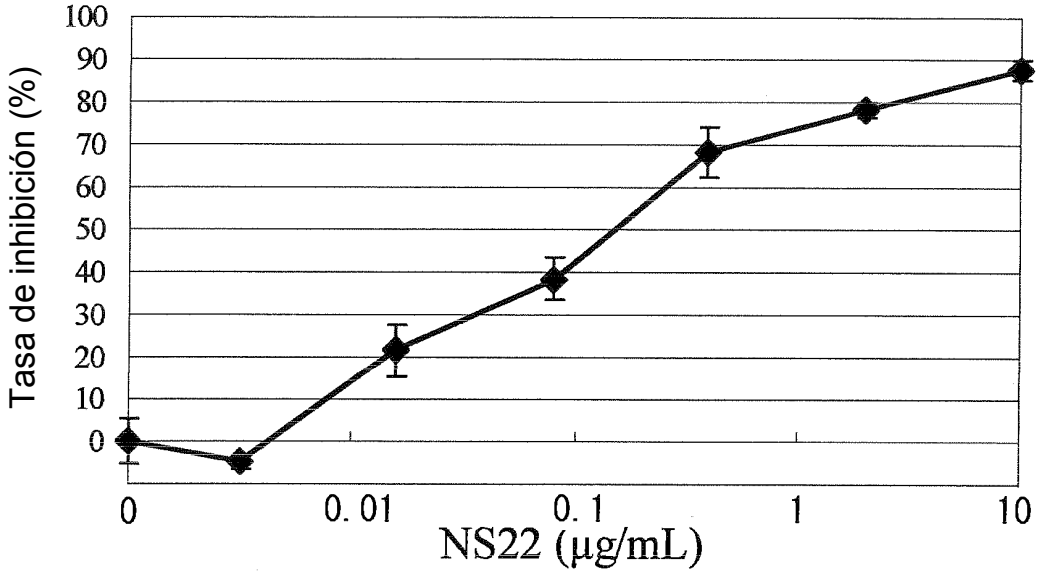

Tasa de inhibición (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0. 01
0. 1
1
10
NS22 (μg/mL)

FIG. 6

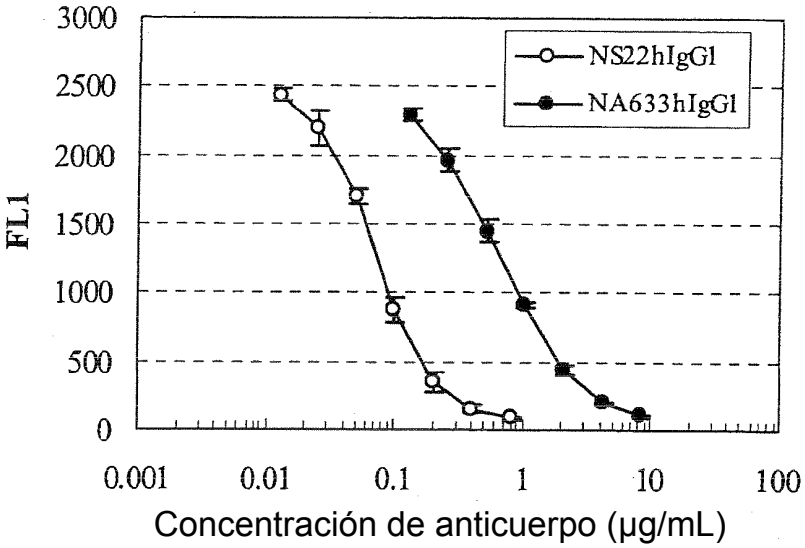

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
NS22hIgG1
NA633hIgG1
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Concentración de anticuerpo (µg/mL)

FIG. 7

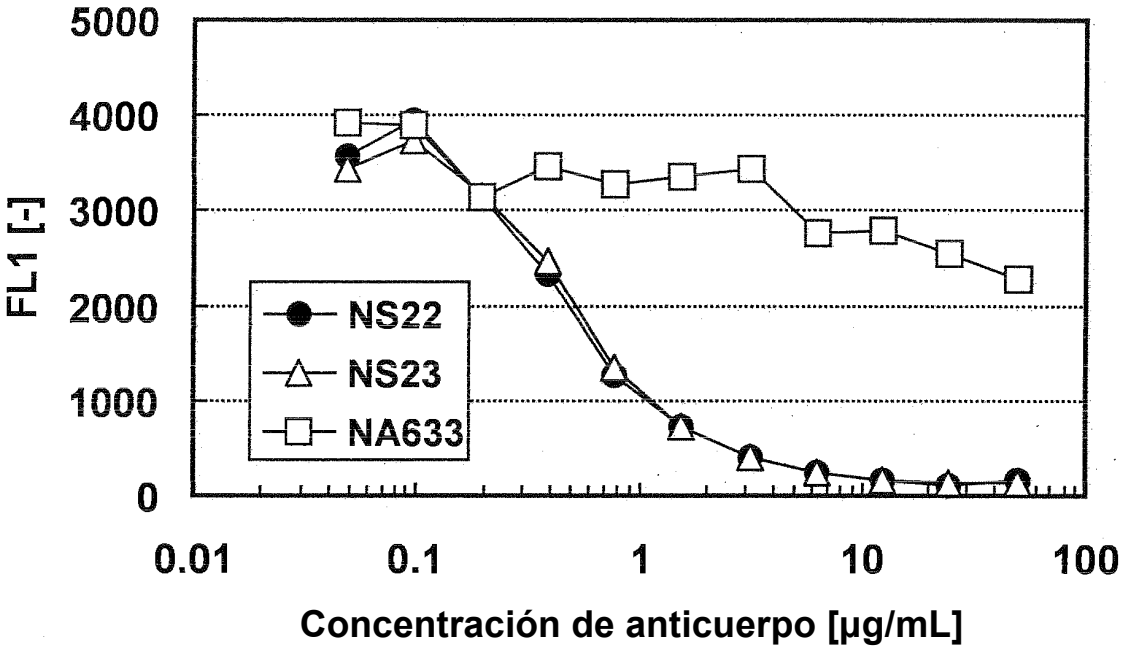
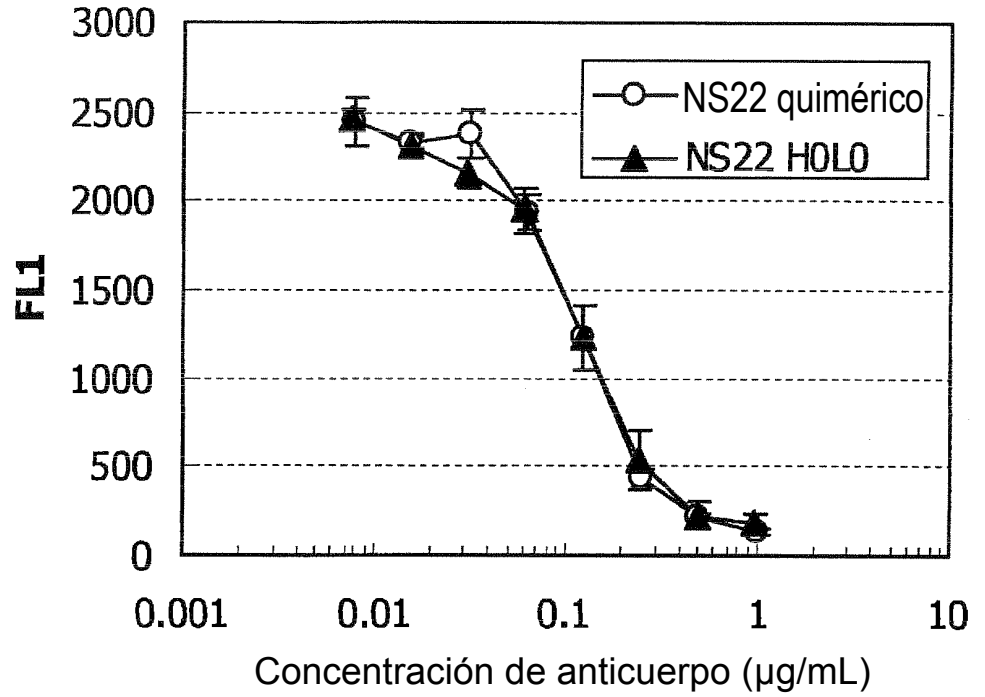

5000
4000
3000
2000
1000
0
FL1 [-]
NS22
NS23
NA633
0.01
0.1
1
10
100
Concentración de anticuerpo [µg/mL]

FIG. 8


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
NS22 quimérico
NS22 H0L0
0.001
0.01
0.1
1
10
Concentración de anticuerpo (µg/mL)

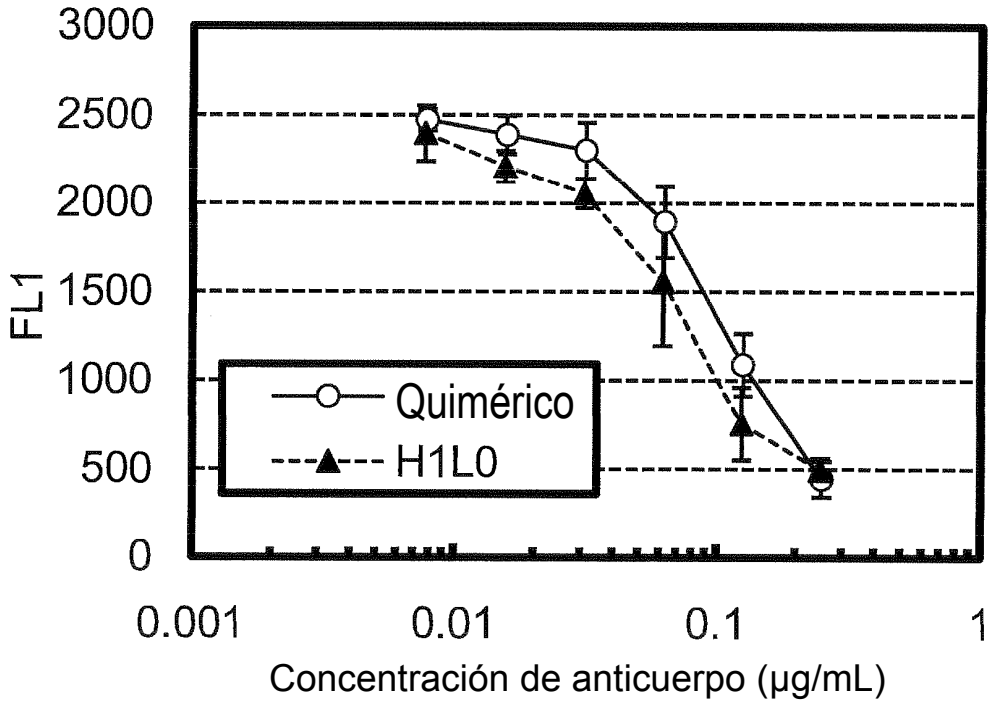

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
FL1
Quimérico
H1L0
0.001
0.01
0.1
1
Concentración de anticuerpo (µg/mL)

FIG. 9

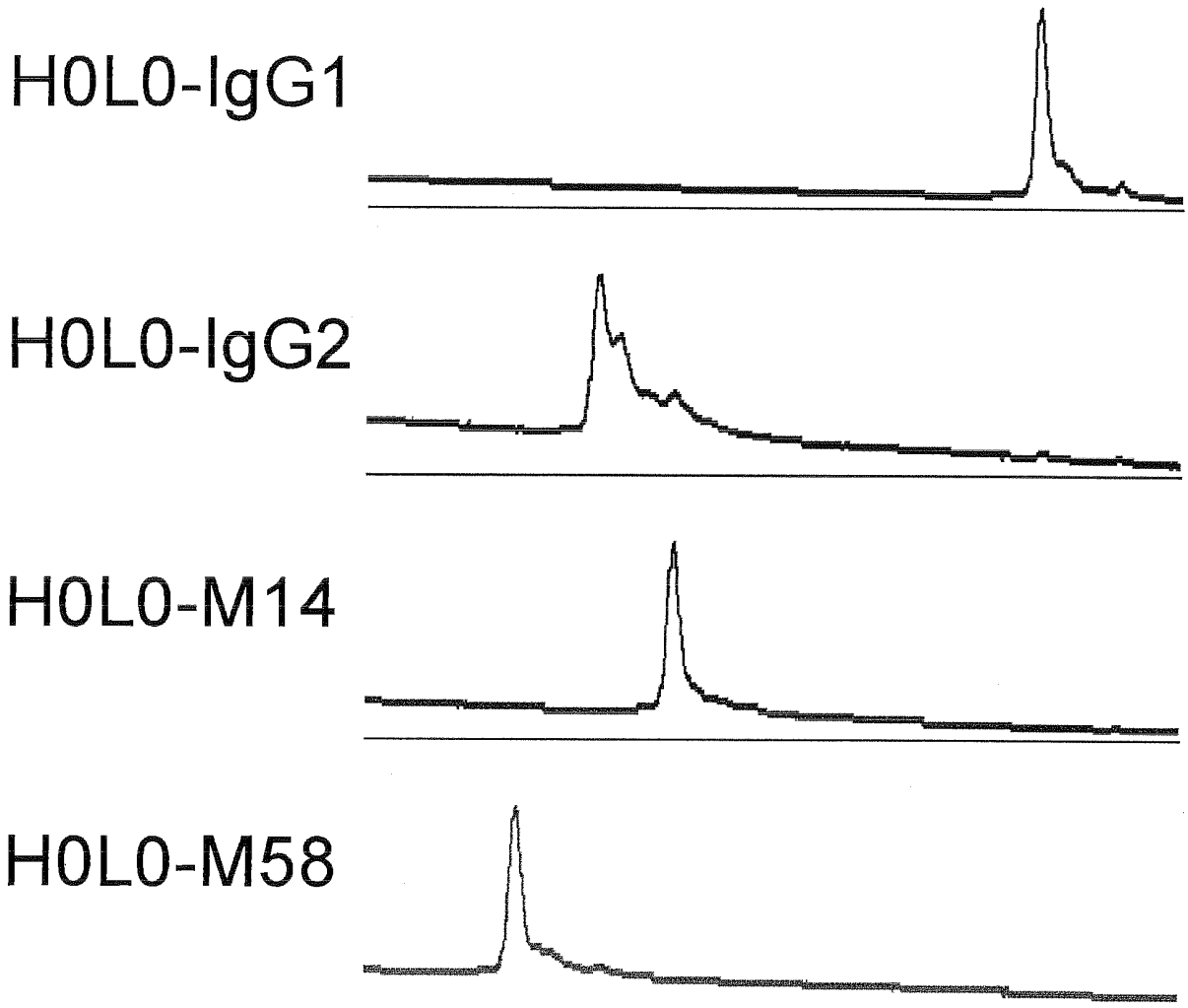
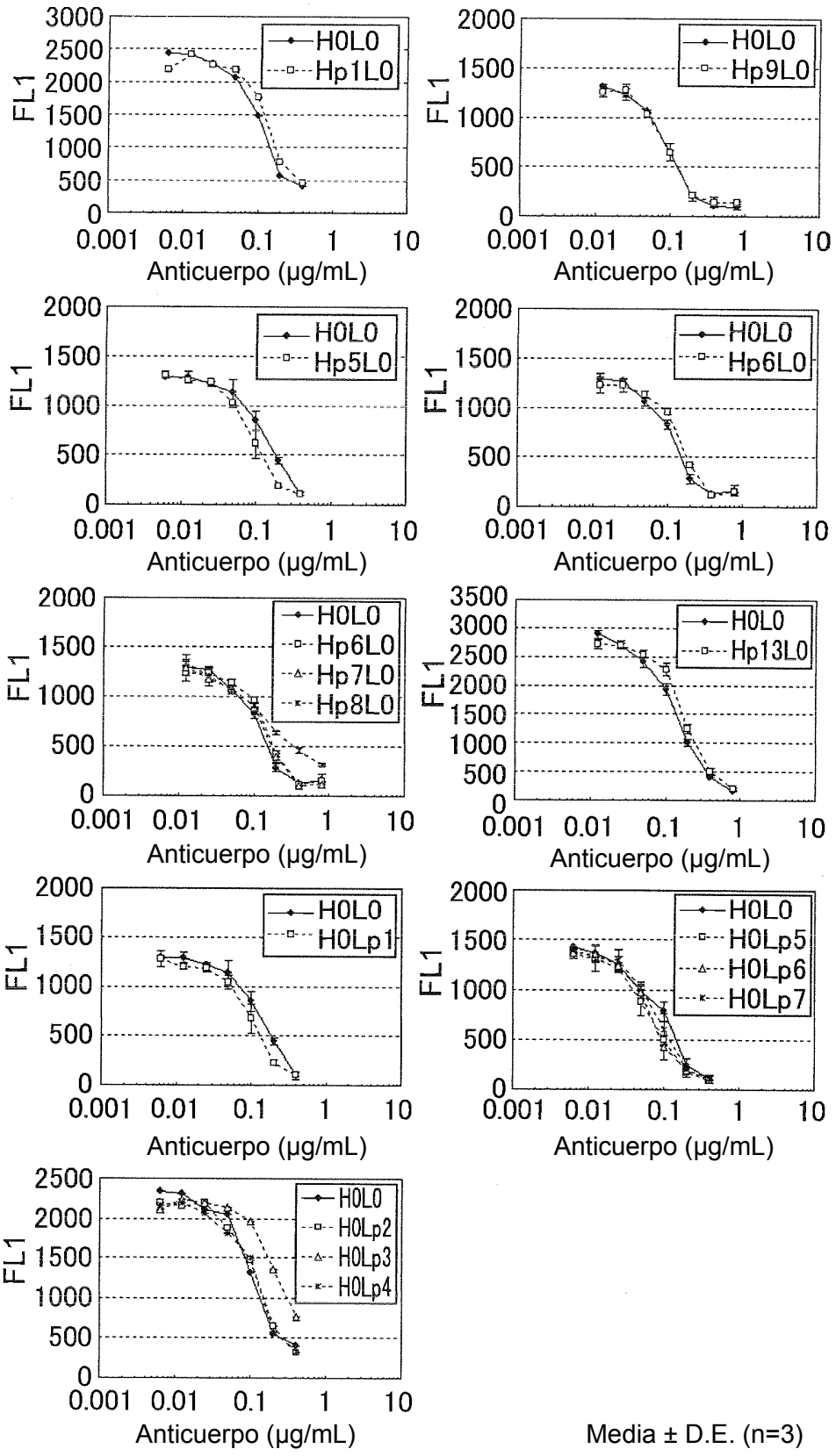


FIG. 10



Media ± D.E. (n=3)

FIG. 11

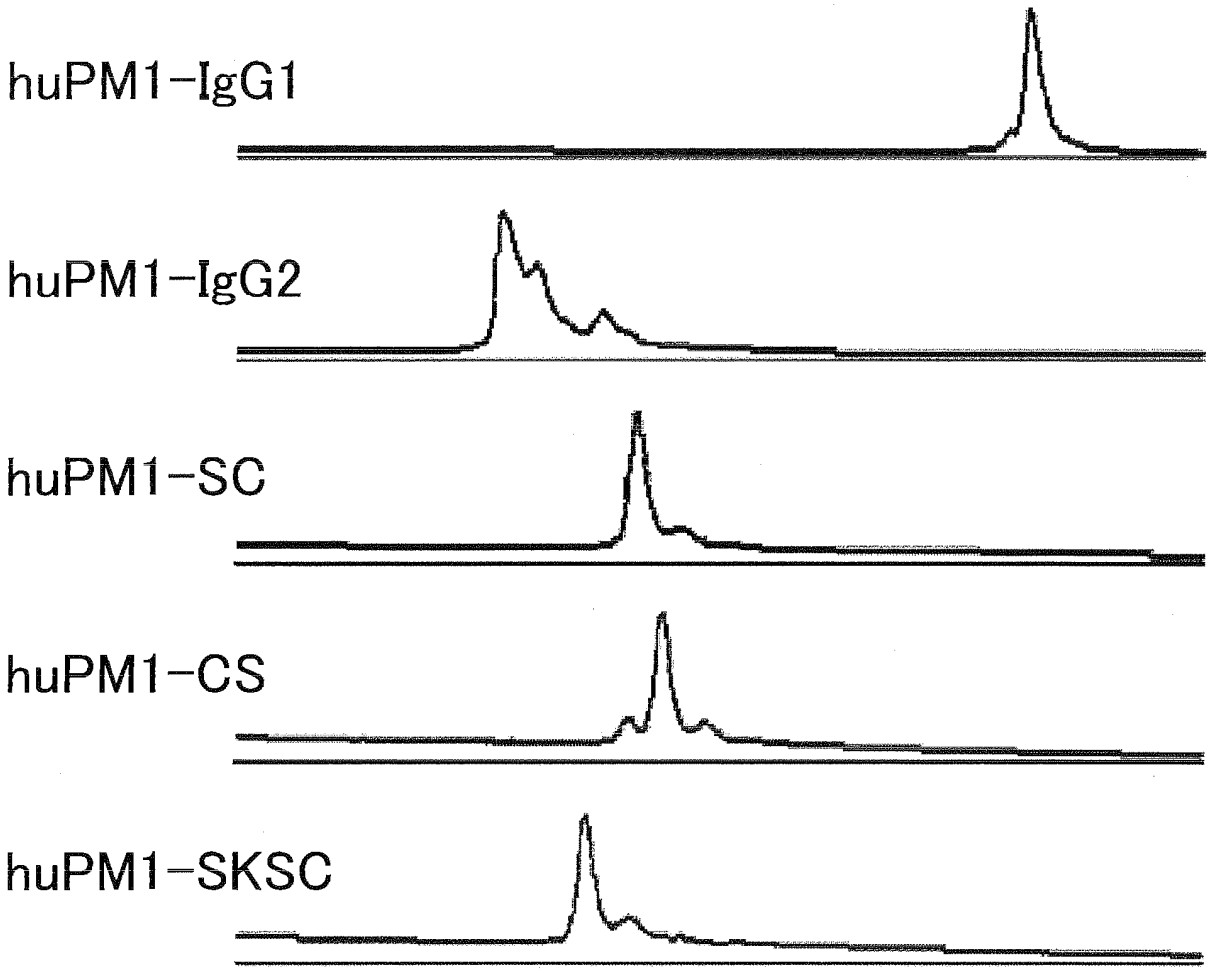


FIG. 12

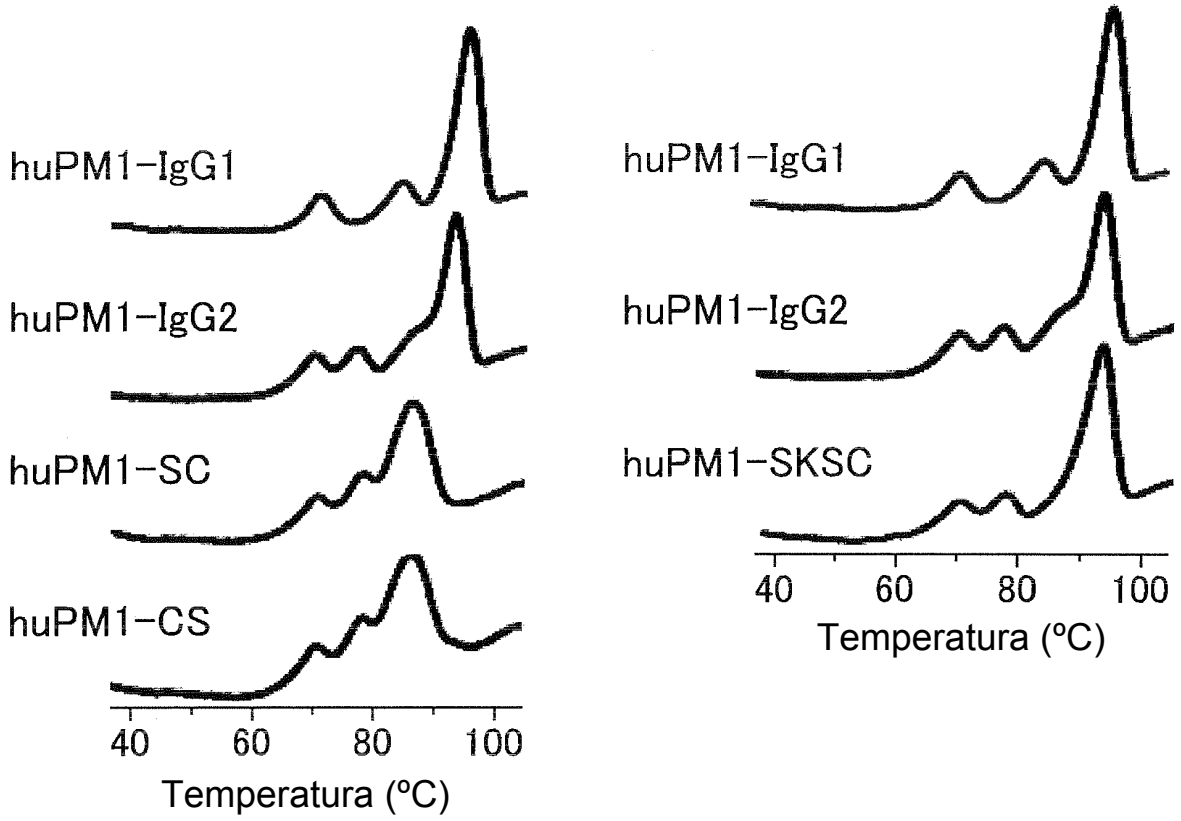

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SC
huPM1-CS
40
60
80
100
Temperatura (ºC)
huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SKSC
40
60
80
100
Temperatura (ºC)

FIG. 13

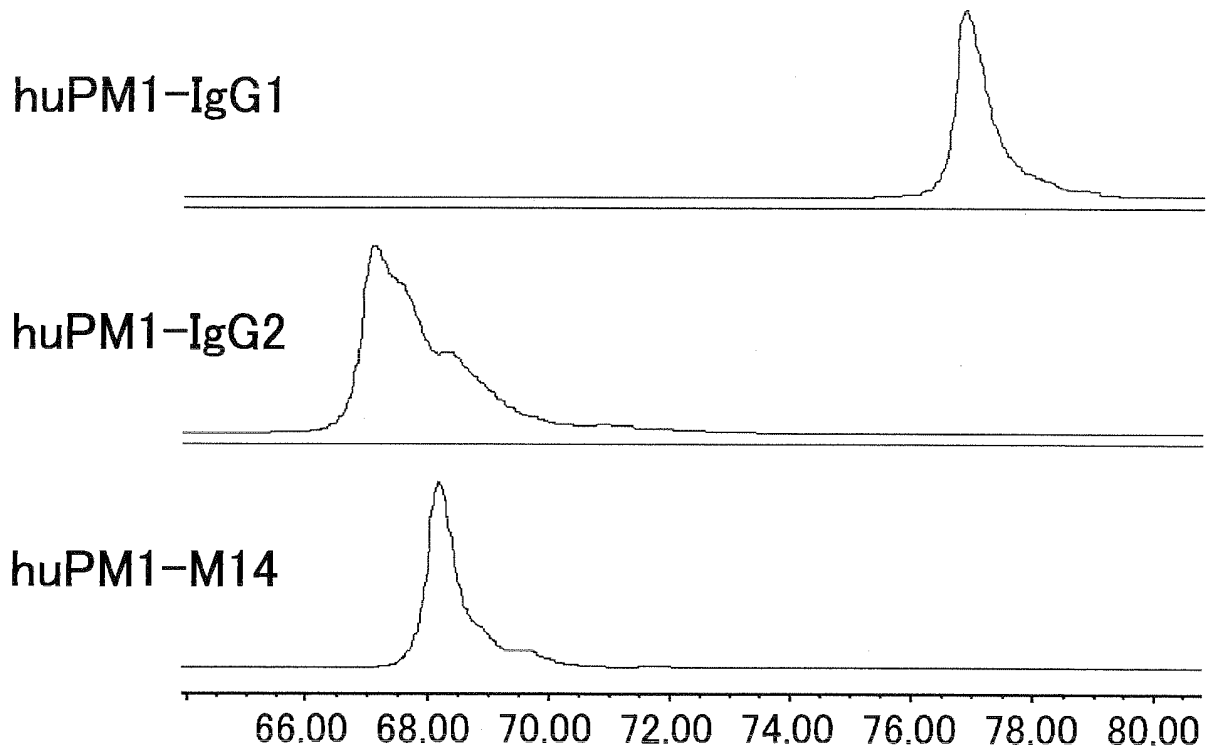

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-M14
66.00
68.00
70.00
72.00
74.00
76.00
78.00
80.00

FIG. 14

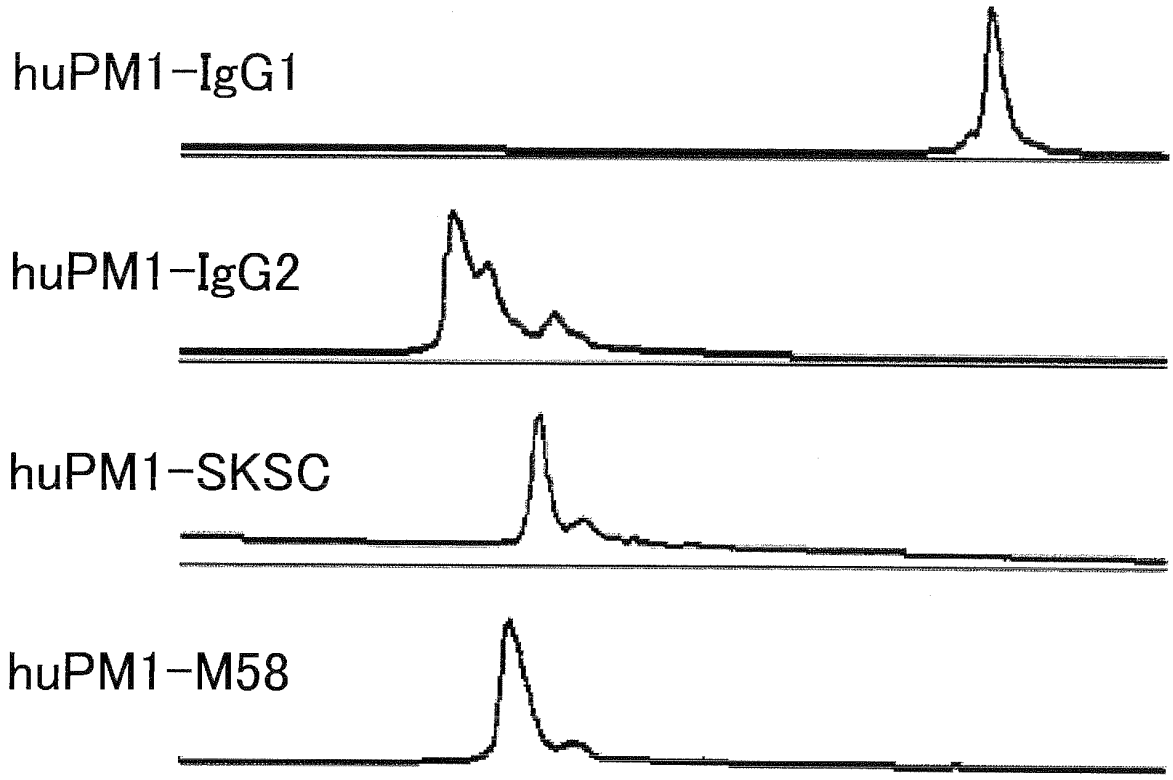


FIG. 15

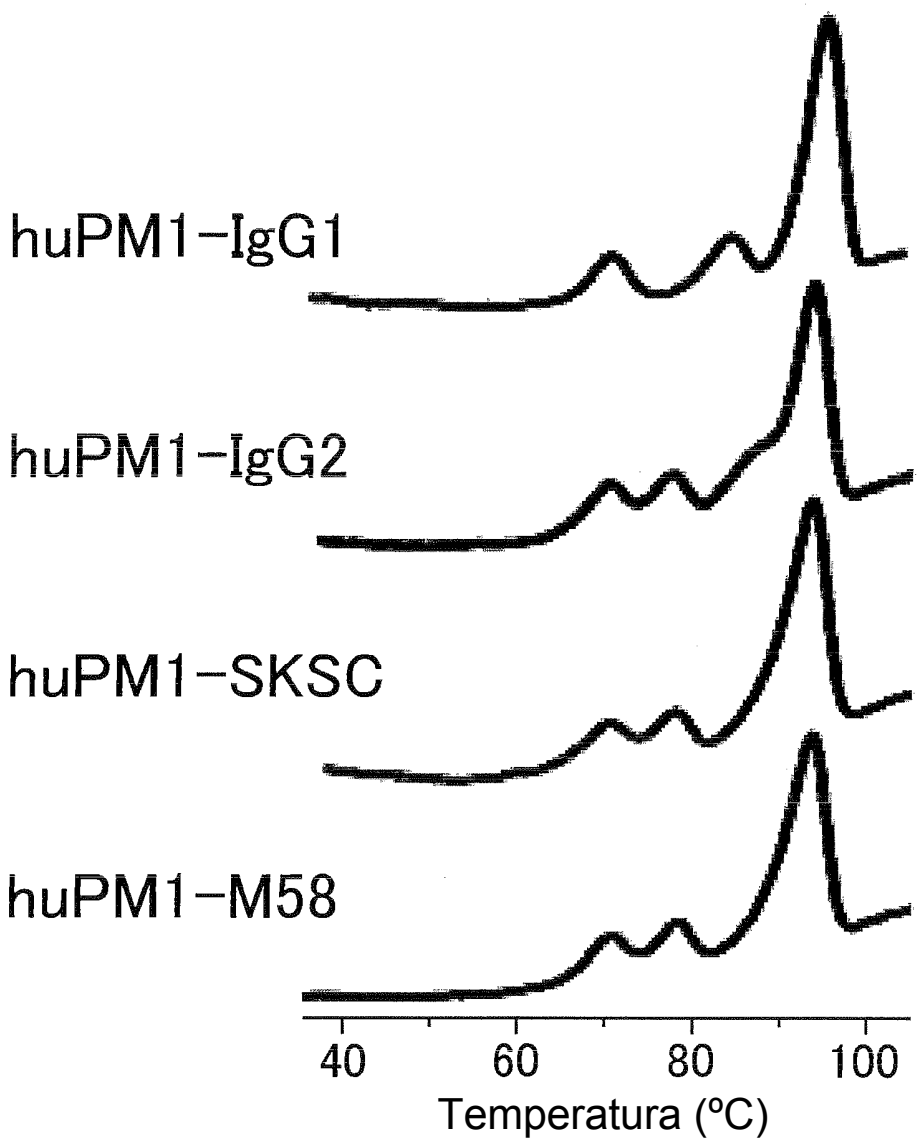

huPM1-IgG1
huPM1-IgG2
huPM1-SKSC
huPM1-M58
40
60
80
100
Temperatura (ºC)

FIG. 16

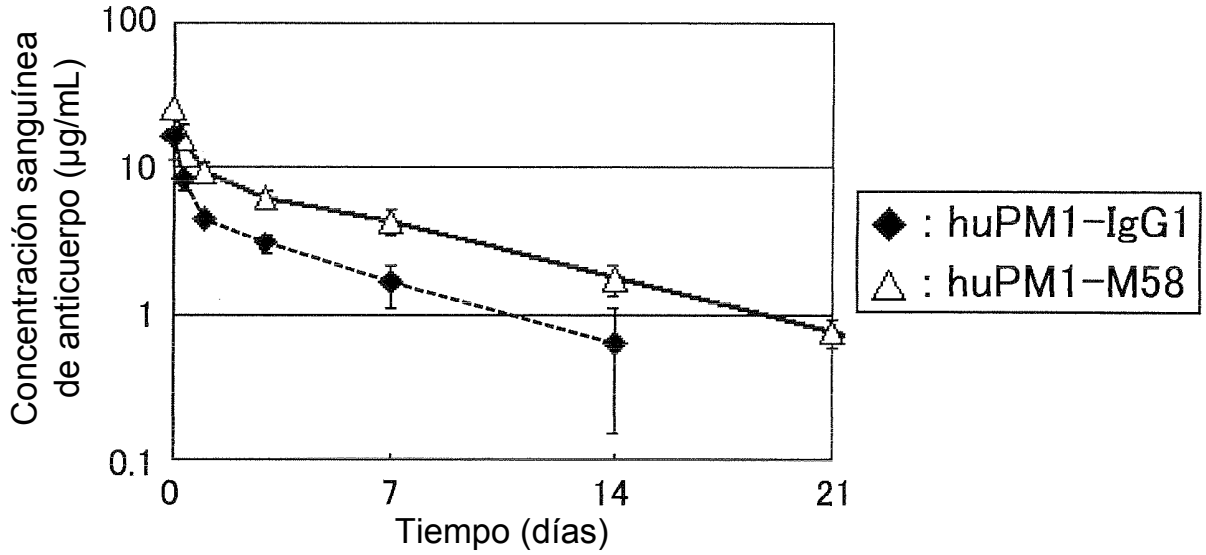
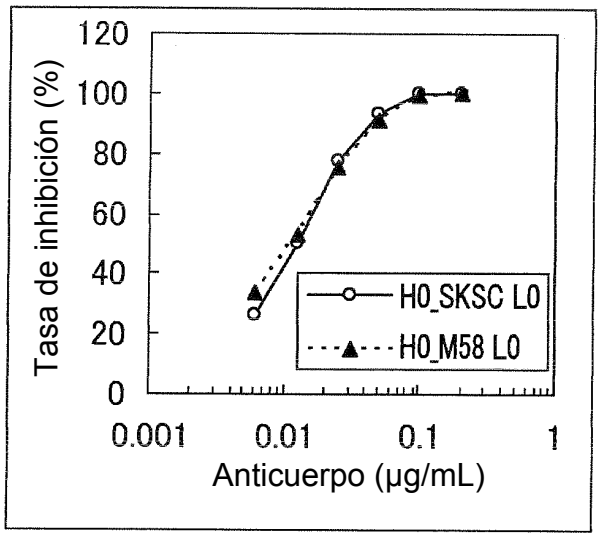
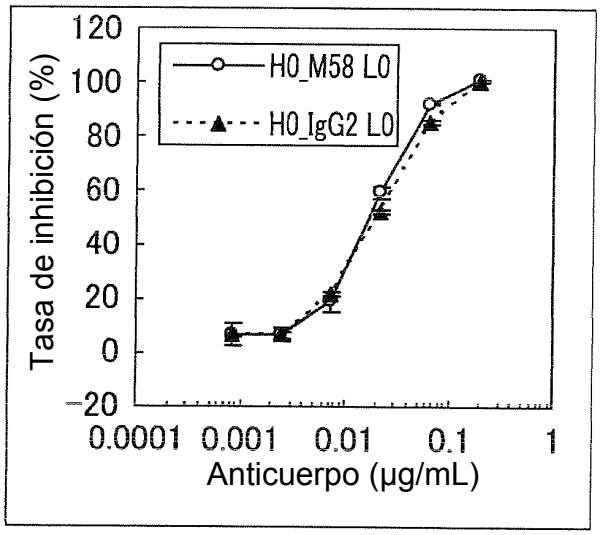

Concentración sanguínea de anticuerpo (µg/mL)
100
10
1
0.1
0
7
14
21
Tiempo (días)
◆ : huPM1-IgG1
△ : huPM1-M58

FIG. 17


Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)
H0_SKSC L0
H0_M58 L0


Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
−20
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)
H0_M58 L0
H0_IgG2 L0

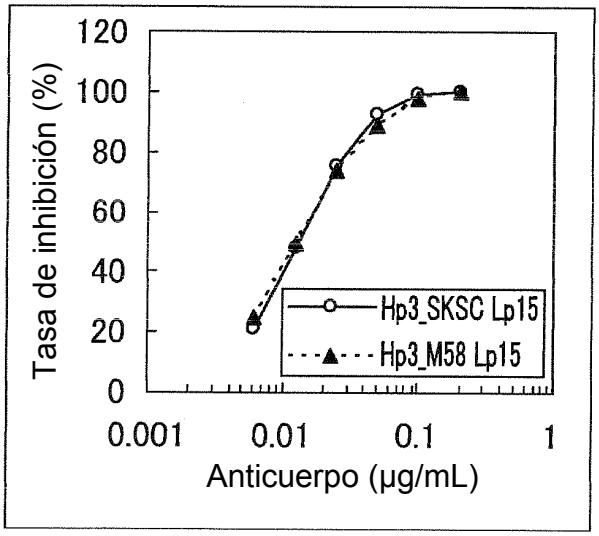

Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)
Hp3_SKSC Lp15
Hp3_M58 Lp15

FIG. 18

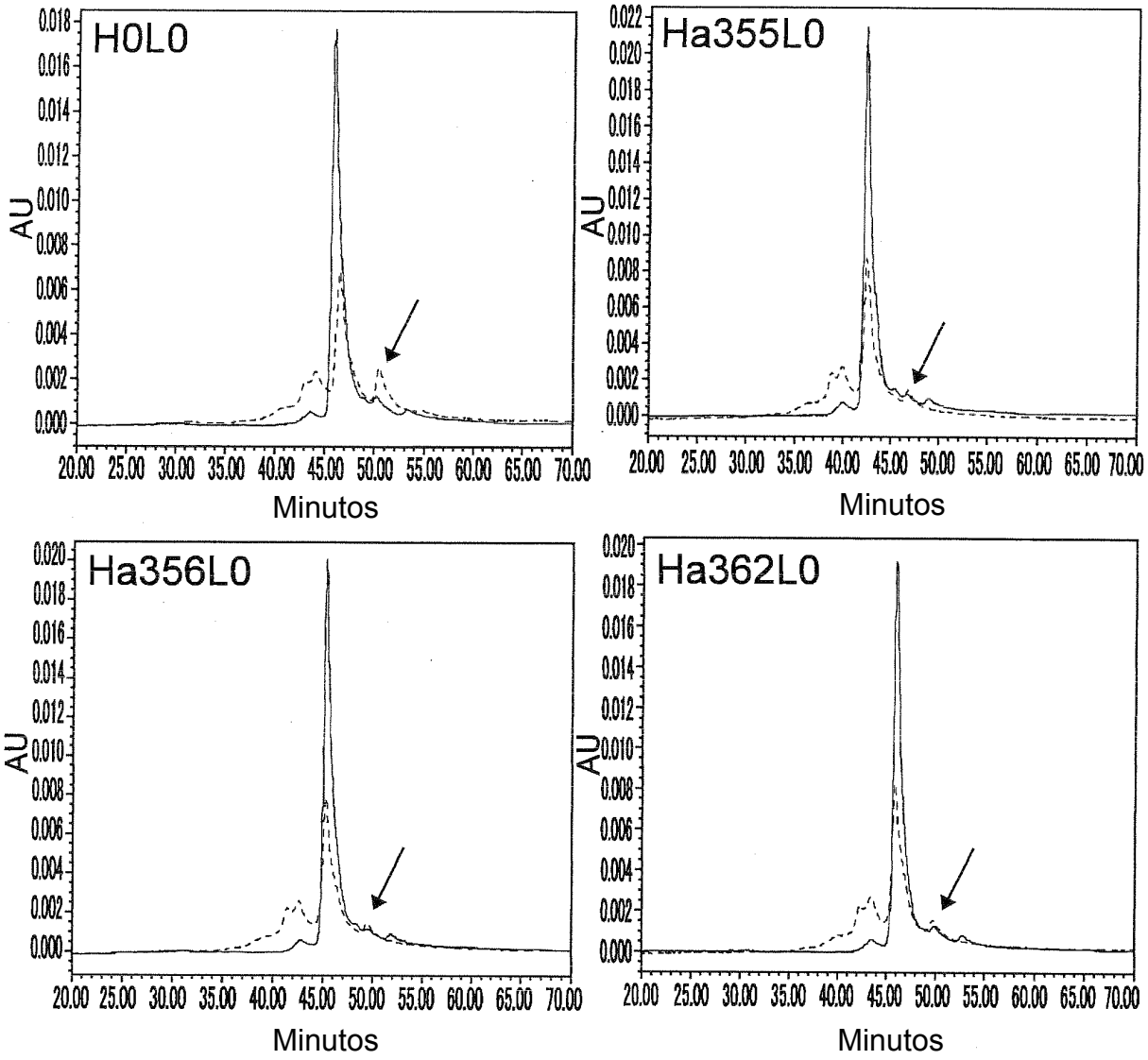

H0L0
Ha355L0
Ha356L0
Ha362L0
AU
Minutos
20.00 25.00 30.00 35.00 40.00 45.00 50.00 55.00 60.00 65.00 70.00

FIG. 19

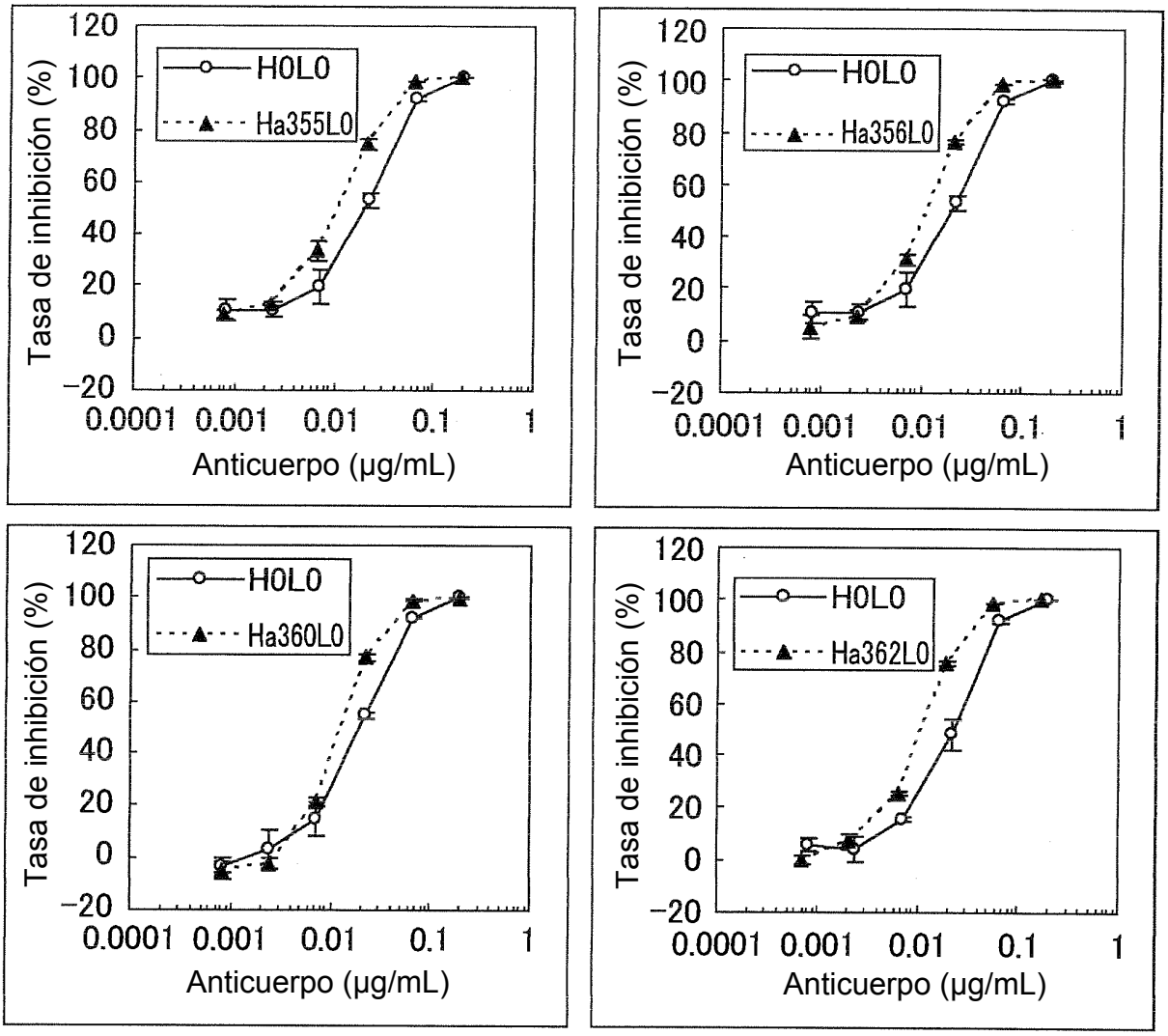

Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
−20
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)
H0L0
Ha355L0
Ha356L0
Ha360L0
Ha362L0

FIG. 20

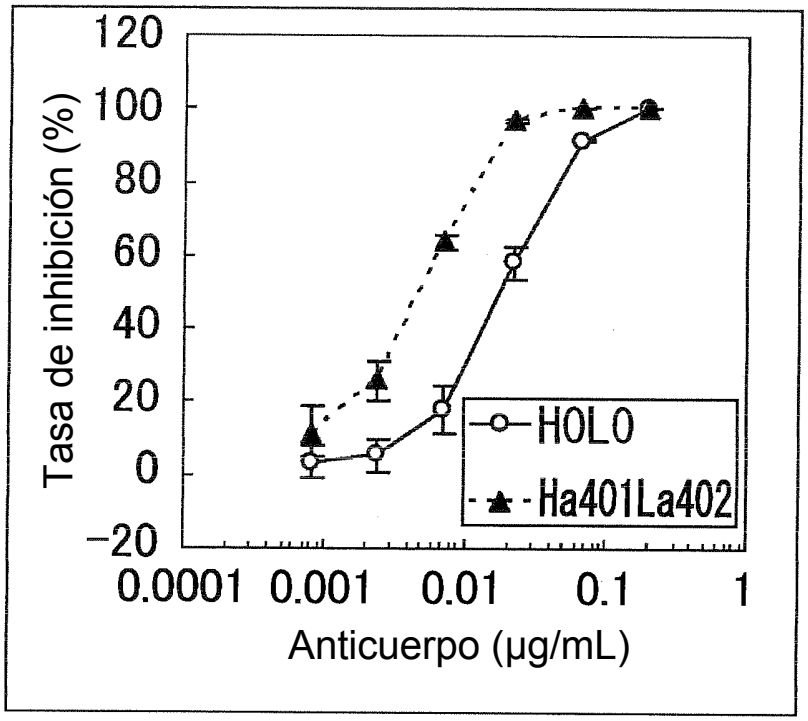

120
100
80
60
40
20
0
−20
Tasa de inhibición (%)
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (µg/mL)
HOLO
Ha401La402

FIG. 21

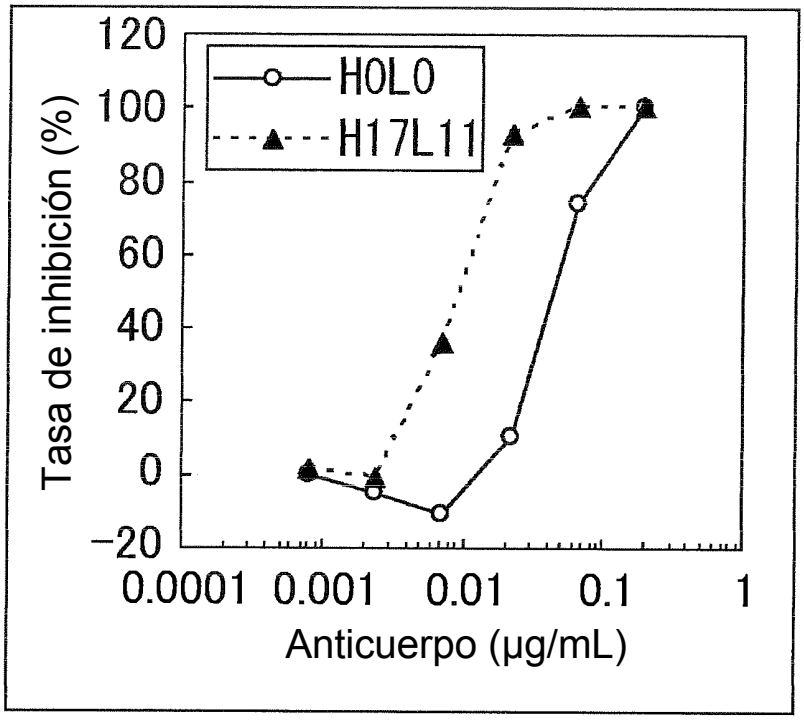

120
100
80
60
40
20
0
−20
Tasa de inhibición (%)
H0L0
H17L11
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (µg/mL)

FIG. 22

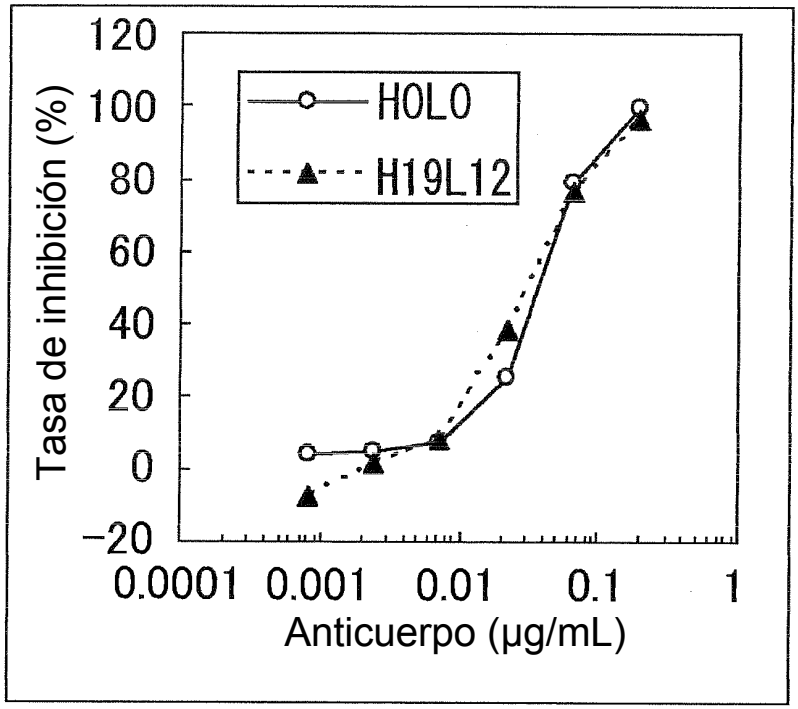

120
100
80
60
40
20
0
−20
Tasa de inhibición (%)
H0L0
H19L12
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)

FIG. 23

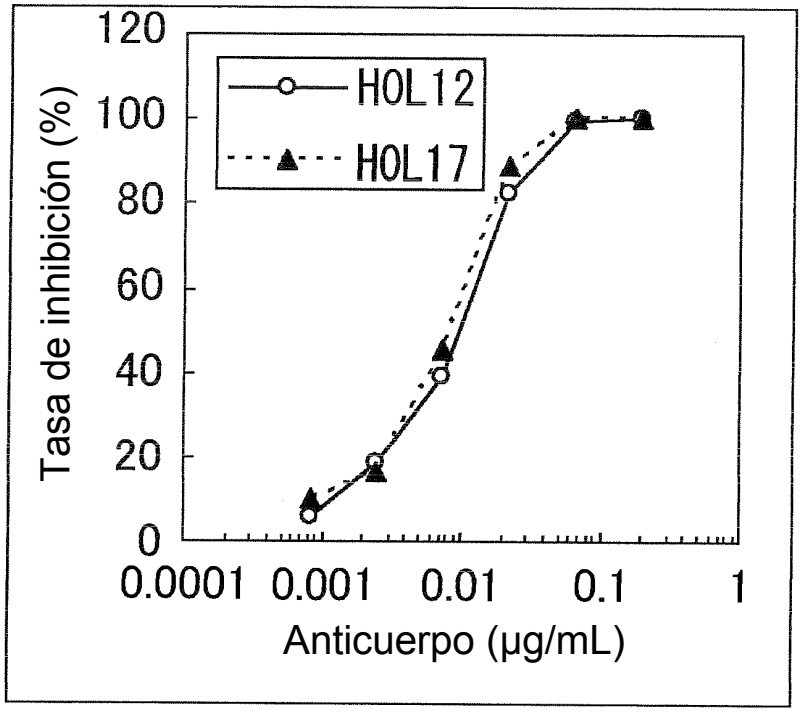

120
100
80
60
40
20
0
Tasa de inhibición (%)
HOL12
HOL17
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (µg/mL)

FIG. 24

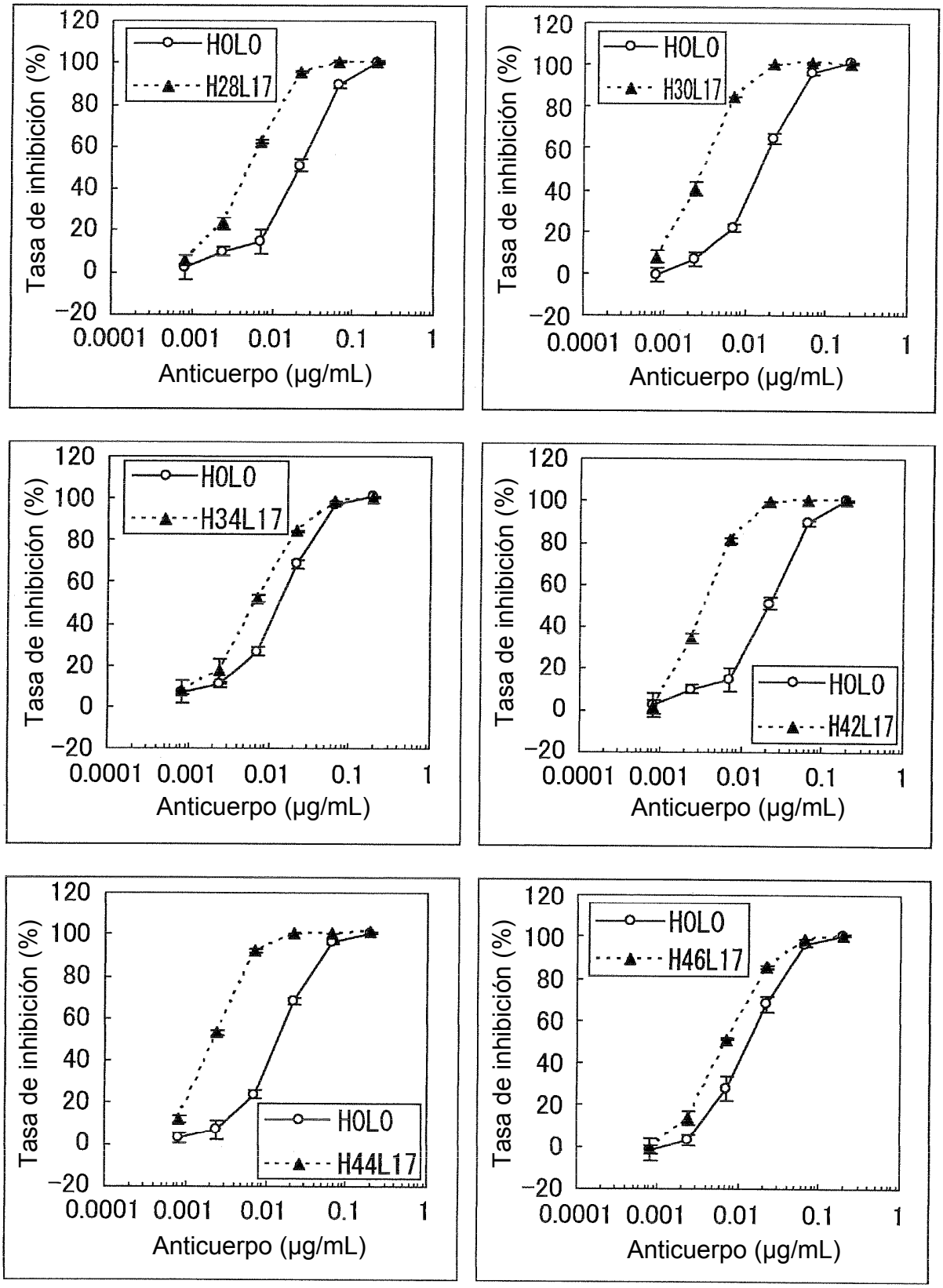

Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
−20
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
Anticuerpo (μg/mL)
HOLO
H28L17
H30L17
H34L17
H42L17
H44L17
H46L17

FIG. 25-1

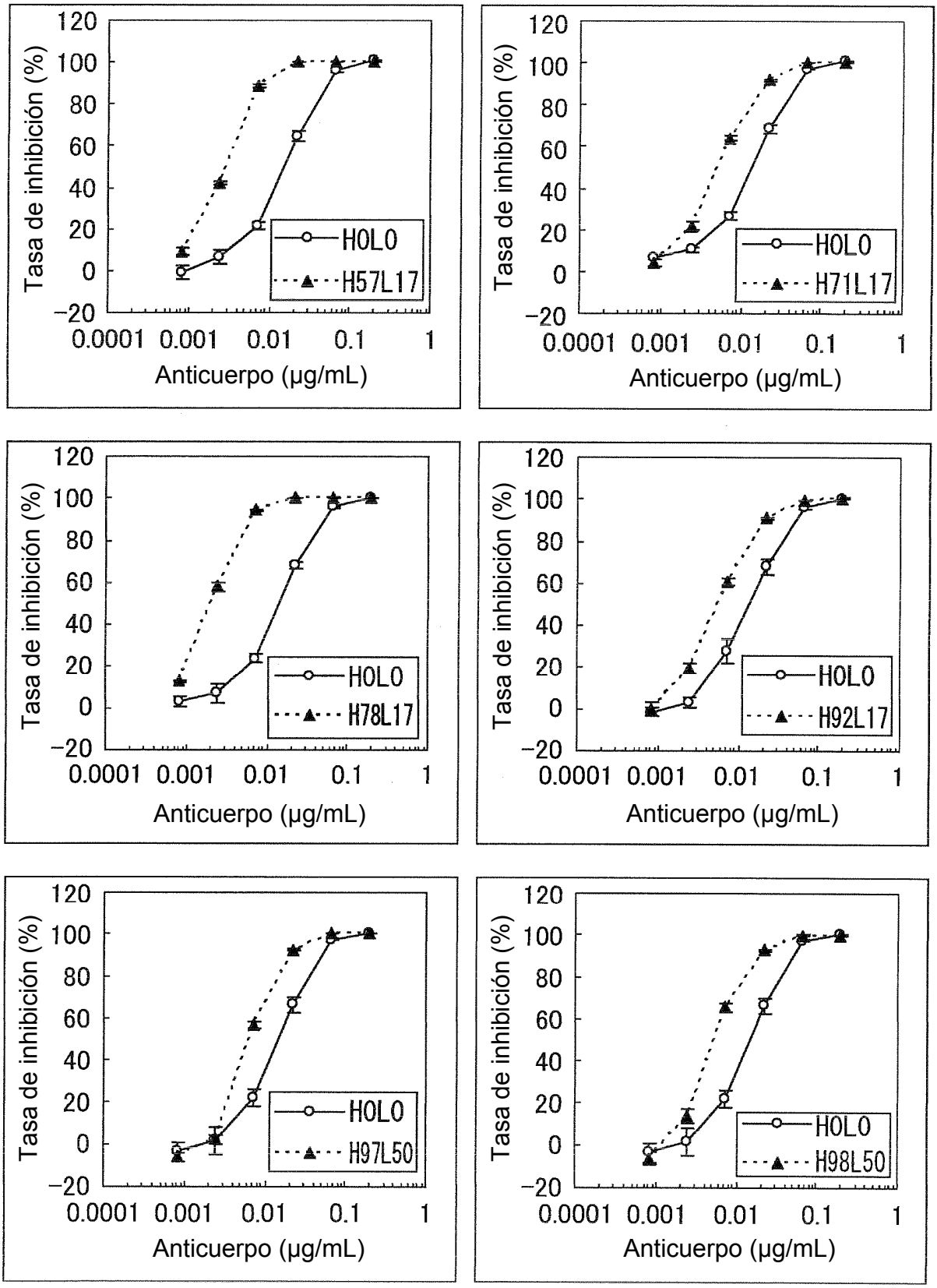

Tasa de inhibición (%)
120
100
80
60
40
20
0
−20
0.0001 0.001 0.01 0.1 1
Anticuerpo (μg/mL)
HOLO
H57L17
H71L17
H78L17
H92L17
H97L50
H98L50

FIG. 25-2

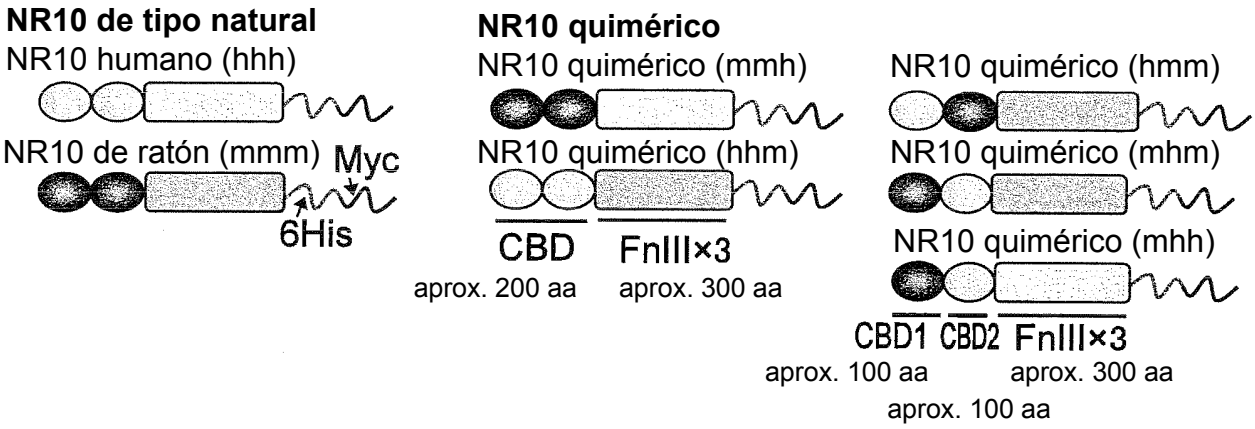

NR10 de tipo natural
NR10 humano (hhh)
NR10 de ratón (mmm)
Myc
6His
NR10 quimérico
NR10 quimérico (mmh)
NR10 quimérico (hhm)
CBD
FnIII×3
aprox. 200 aa
aprox. 300 aa
NR10 quimérico (hmm)
NR10 quimérico (mhm)
NR10 quimérico (mhh)
CBD1
CBD2
FnIII×3
aprox. 100 aa
aprox. 300 aa
aprox. 100 aa

FIG. 26

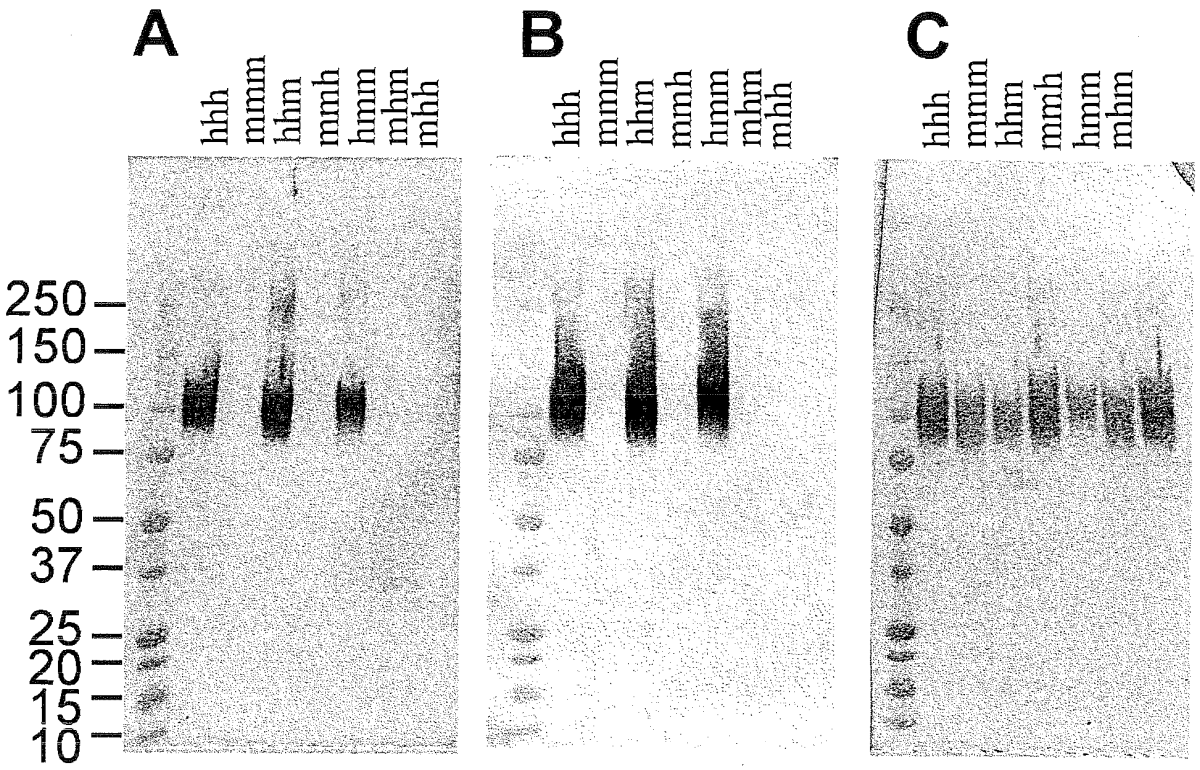

A
hhh
mmm
hhm
mmh
hmm
mhm
mhh
B
hhh
mmm
hhm
mmh
hmm
mhm
mhh
C
hhh
mmm
hhm
mmh
hmm
mhm
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

FIG. 27

Humanizado

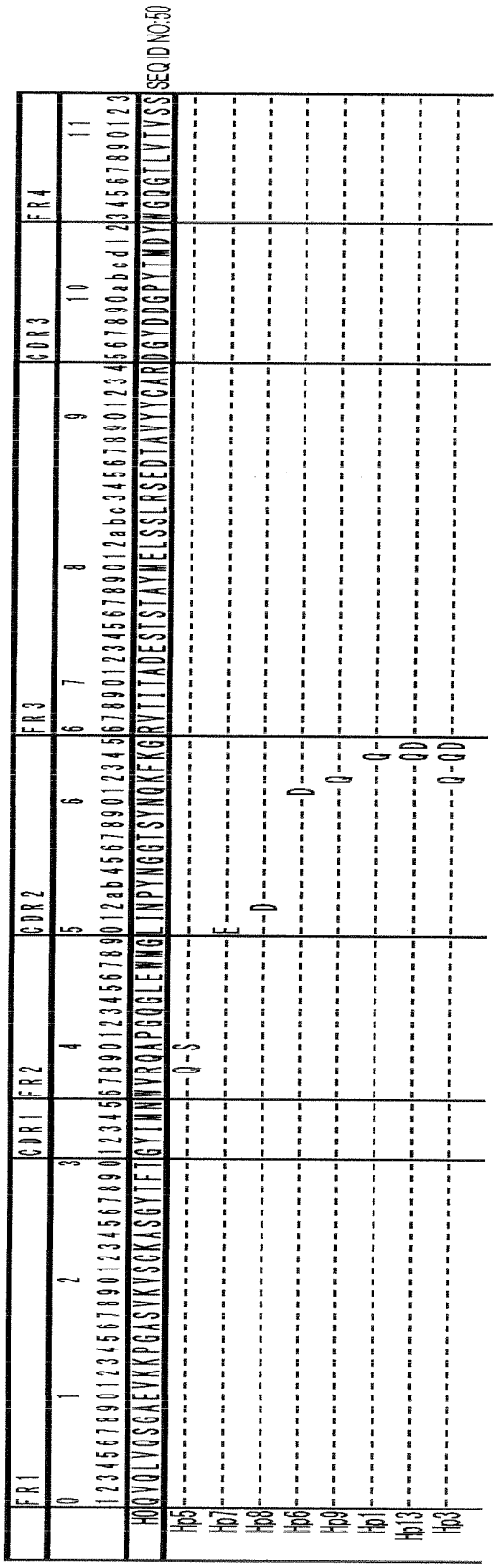


FIG. 28-1

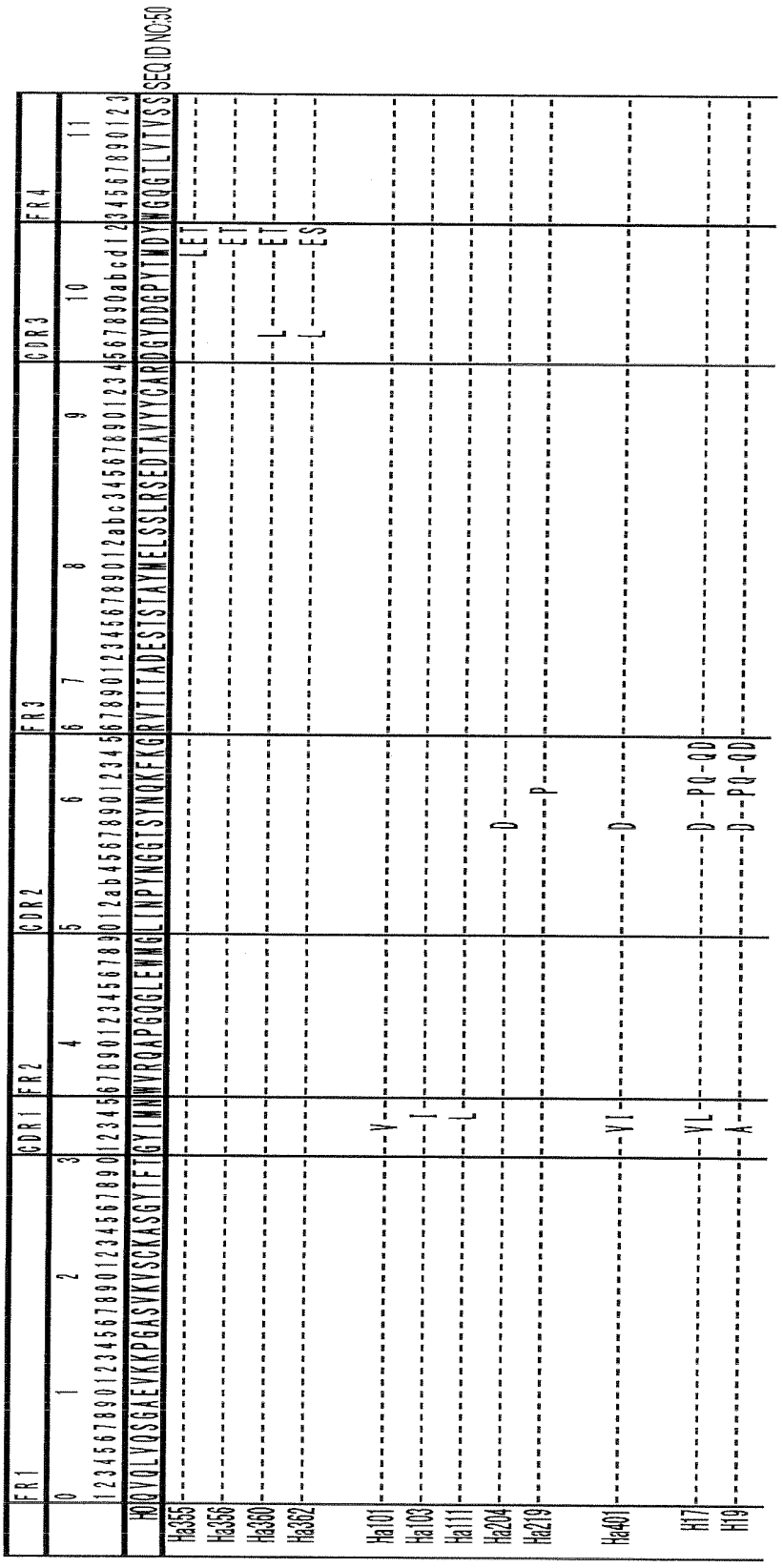
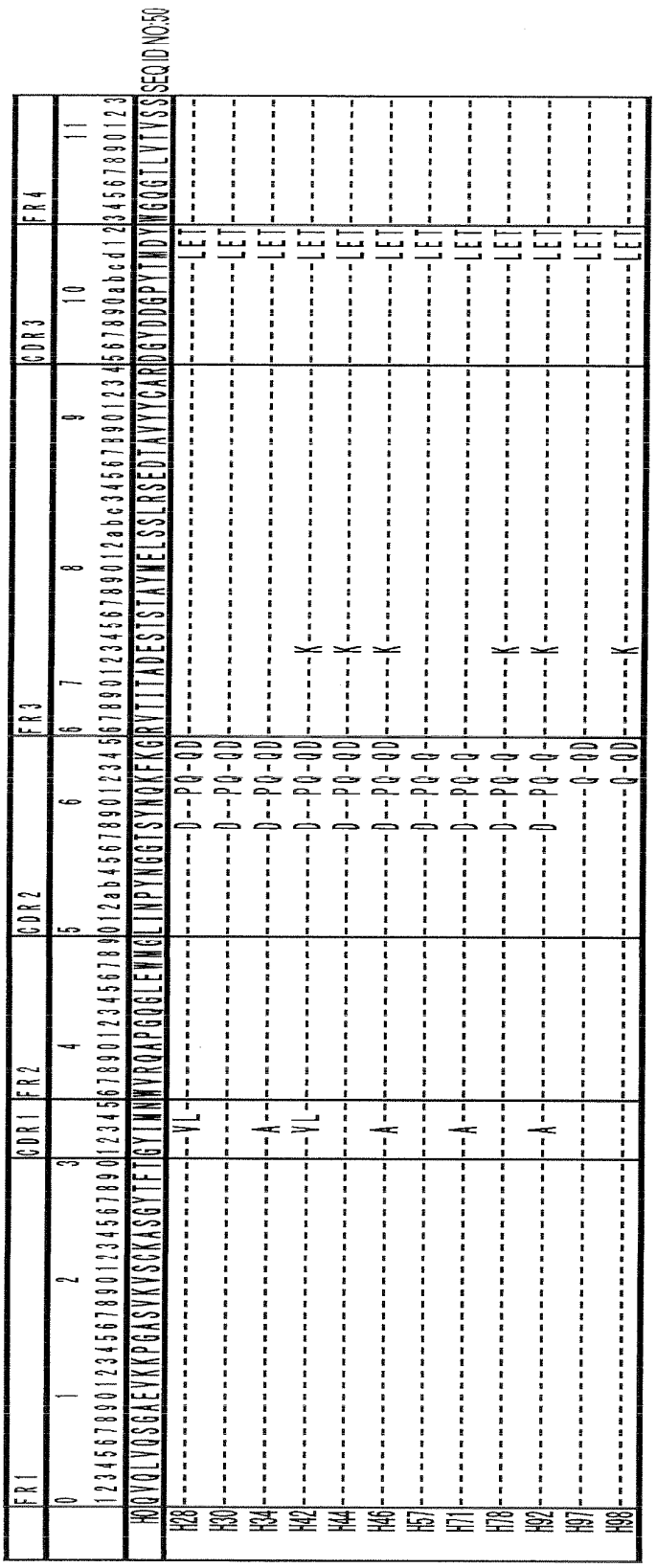
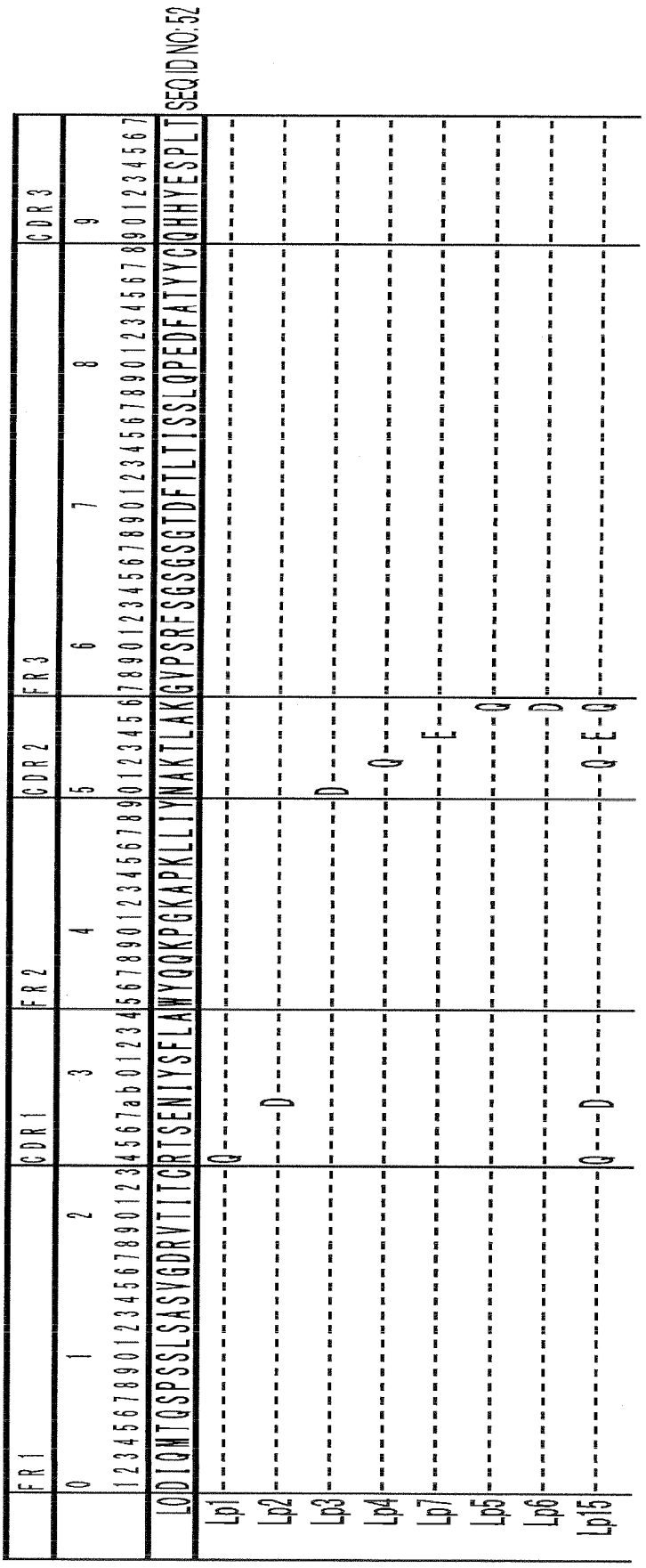


FIG. 28-2



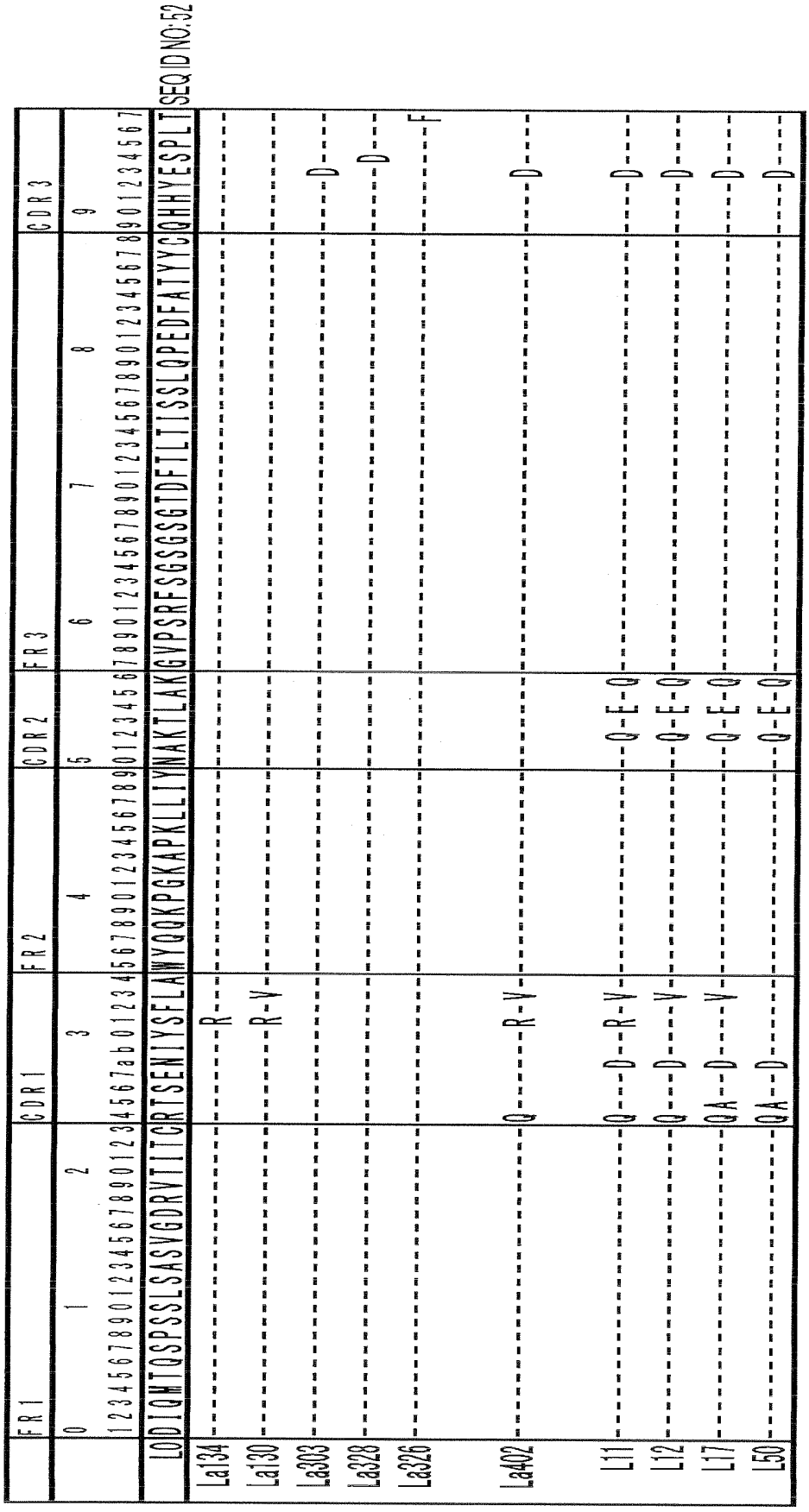
| | FR1 | | |

Humanizado



	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	
	0 1 2	3	4	5	6 7 8	9	
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 1 2 3 4 5 6 7	7a b					SEQ ID NO:52
	L O D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R T S E N I Y S F L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y N A K T L A K G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q H H Y E S P L T						
Lp1	----------	Q	----------	----------	----------	----------	----------
Lp2	----------	---D	----------	----------	----------	----------	----------
Lp3	----------	----------	----------	D---------	----------	----------	----------
Lp4	----------	----------	----------	---Q------	----------	----------	----------
Lp7	----------	----------	----------	---E------	----------	----------	----------
Lp5	----------	----------	----------	---Q------	----------	----------	----------
Lp6	----------	----------	----------	---D------	----------	----------	----------
Lp15	----------	---D	----------	---Q-E-Q--	----------	----------	----------

FIG. 29-1



| | FR1 | | |