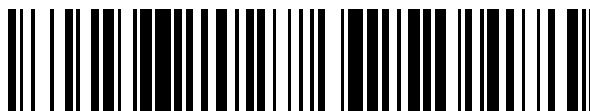


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 654**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2010 PCT/EP2010/067742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11069795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10782255 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2510006**

54 Título: **Anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

10.12.2009 EP 09075546

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.04.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**OTTO, CHRISTIANE;
WOLF, SIEGMUND;
FREIBERG, CHRISTOPH;
HARRENGA, AXEL;
GREVEN, SIMONE;
TRAUTWEIN, MARK;
BRUDER, SANDRA;
EICKER, ANDREA y
WILMEN, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 610 654 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina y su uso terapéutico

La presente invención se dirige al anticuerpo contra el receptor de prolactina 006-H08 y proporciona regiones de unión al antígeno y anticuerpos recombinantes y fragmentos funcionales que contienen dichas regiones de unión al antígeno, que se unen específicamente al receptor de prolactina y lo neutralizan, secuencias de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos anteriores, vectores que contienen los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades e indicaciones benignas que se benefician de la inhibición de la señalización mediada por el receptor de prolactina tales como la endometriosis, la adenomiosis, la anticoncepción femenina no hormonal, la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia, la inhibición de la lactancia, la hiperplasia prostática benigna, los fibroides, así como la pérdida de cabello hípico y normoprolactinémica, y como co-tratamiento en una terapia hormonal combinada, con el objeto de inhibir la proliferación de las células del epitelio mamario.

Hay una necesidad médica insatisfecha para el tratamiento de diversas enfermedades e indicaciones benignas como la endometriosis, la adenomiosis, la anticoncepción femenina no hormonal, la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia, la inhibición de la lactancia, la hiperplasia prostática benigna, los fibroides, la pérdida de cabello hípico y normoprolactinémica, así como con la prevención de la proliferación de las células del epitelio mamario en las terapias hormonales combinadas (es decir, las terapias con estrógeno y progestina).

La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica compuesta por 199 aminoácidos. La PRL pertenece a la familia de hormonas polipeptídicas de la hormona del crecimiento (GH) y el lactógeno placentario (PL), y se sintetiza en las células lactotróficas de la pituitaria y en diversos tejidos extrapituitarios, tales como los linfocitos, las células del epitelio mamario, el miometrio y la próstata. Dos promotores diferentes regulan la síntesis de PRL en la pituitaria y fuera de ella (BioEssays 28:1051-1055, 2006).

La PRL se une al receptor de PRL (PRLR), un receptor transmembrana individual que pertenece a la superfamilia de los receptores de citoquina de la clase 1 (Endocrine Reviews 19:225-268, 1998). El PRLR existe en tres isoformas diferentes, la forma corta, la larga y la intermedia, que pueden distinguirse en función de la longitud de sus colas citoplasmáticas. Tras la unión al ligando, un procedimiento secuencial da como resultado la activación del PRLR. La PRL interactúa a través de su sitio 1 de unión con una molécula del PRL y luego atrae a través de su sitio 2 de unión una segunda molécula receptora, con lo que se obtiene un dímero activo del PRLR. La dimerización del PRLR da como resultado la activación predominante de la vía JAK/STAT (la quinasa Janus/los transductores de señales y los activadores de la transcripción). Al dimerizarse el receptor, las JAK asociadas al receptor (predominantemente JAK2) se transfosforilan y se activan mutuamente. Además, el PRLR también se fosforila y puede unirse a las proteínas que contienen dominios SH2, tales como las proteínas STAT. Posteriormente, las proteínas STAT unidas al receptor se fosforilan, se disocian del receptor y se translocan al núcleo, donde estimulan la transcripción de los genes diana. Además, se ha descrito la activación de la vía de Ras-Raf-MAPK y la activación de la quinasa citoplasmática src por los PRLR (para revisión, véase Endocrine Reviews 19:225-268, 1998).

La señalización mediada por el PRLR participa en una diversidad de procedimientos, tales como el desarrollo de las glándulas mamarias, la lactancia, la reproducción, el crecimiento de los tumores mamarios y prostáticos, las enfermedades autoinmunes, el crecimiento y el metabolismo general y la inmunomodulación (Endocrine Reviews 19:225-268, 1998; Annu. Rev. Physiol. 64:47-67, 2002).

En la actualidad, no es posible una interferencia completa con la señalización mediada por el PRLR. La única manera de interferir con la señalización mediada por el PRLR es mediante la inhibición de la secreción de PRL en la pituitaria, por medio del uso de bromocriptina y otros agonistas del receptor de dopamina 2 (Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism 2(10): 571-581, 2006). Sin embargo, estos agentes no suprimen la síntesis de PRL fuera de la pituitaria, que puede compensar exitosamente la síntesis de PRL en la pituitaria, lo que puede resultar en una interrupción prácticamente completa de la señalización mediada por el PRLR (Endocrine Reviews 19:225-268, 1998). Por lo tanto, no es sorprendente que los agonistas del receptor de dopamina del tipo 2 no fueran beneficiosos en los pacientes que sufrían cáncer de mama o enfermedades autoinmunes, tales como el lupus sistémico o la artritis reumática (Breast Cancer Res. Treat. 14:289-29, 1989; Lupus 7:414-419, 1998), aunque la prolactina hubiera sido implicada en estas enfermedades. La síntesis local de prolactina en las células del cáncer de mama o en los linfocitos, que cumple una función fundamental en el carcinoma mamario o en las enfermedades autoinmunes, respectivamente, no se bloqueó por los agonistas del receptor de dopamina.

Martínez y col. describen que el PRLR se expresa en el endometrio normal pero no en el tejido endometrioico (Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia (2002), 81 (1), 5-10). Bohnet y col. desvelan que el tratamiento de ratas con anticuerpos anti-PRLR da como resultado una inhibición de la lactancia, es decir, los anticuerpos antagonizan la señalización mediada por PRLR (Endocrinology Society (1978), 102 (6), 1657-1661). Sissom y col. desvelan el uso de un anticuerpo anti-PRLR *in vivo* para la inhibición del carcinoma mamario y la hipertrofia prostática en ratones masculinos hiperprolactinémicos (American Journal of Pathology, American Society for Investigative Pathology (1988) 133 (3) 589-595. El documento EP 2025683 (Inst Nat Sante Rech Med (2009) desvela variantes de prolactina como antagonistas del PRLR para el tratamiento de enfermedades que implican efectos mediados por PRKR, por ejemplo, tumores benignos o malignos de la mama, la próstata, hiperprolactinemia, trastornos de la reproducción, hipermastia. Foitzik y col. analizan los efectos de la prolactina en la pérdida del cabello y sugieren el uso de

antagonistas del receptor de la prolactina para el tratamiento de la pérdida del cabello (Aktuelle Dermatologie, 31 (3), 109-116).

A pesar de los intentos mencionados anteriormente para proporcionar medios para el tratamiento o la prevención de enfermedades e indicaciones benignas como la endometriosis, la adenomiosis, la anticoncepción femenina no hormonal, la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia, la inhibición de la lactancia, la hiperplasia prostática benigna, los fibroides, la pérdida de cabello h́per y normoprolactinémica, y como co-tratamiento en terapias hormonales combinadas, para la prevención de la proliferación de las células del epitelio mamario, aún no hay compuestos disponibles para satisfacer estas necesidades. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es solucionar estos problemas proporcionando compuestos que son agentes terapéuticos para estas enfermedades e indicaciones benignas.

Recientemente se han identificado anticuerpos novedosos que son específicos a y tienen una afinidad elevada por el PRLR, por lo que neutralizan la señalización mediada por el PRLR y pueden proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto.

El bloqueo de la activación del PRLR por los anticuerpos neutralizantes del PRLR da como resultado una inhibición completa de la señalización mediada por el PRLR. En contraste, los agonistas receptor de dopamina solamente pueden interferir con la señalización mediada por el PRLR aumentada en respuesta a una secreción elevada de prolactina en la pituitaria, pero no con la señalización mediada por el PRLR aumentada debida a una mutación de activación del PRLR o a una producción localmente elevada de prolactina.

Por lo tanto el problema se soluciona al proporcionarse el anticuerpo 006-H08 y fragmentos de unión al antígeno de éste o variantes de éste, que son de utilidad en el tratamiento de las enfermedades y las indicaciones benignas mencionadas anteriormente, que se unen al PRLR con una afinidad elevada, que neutralizan de manera eficiente la señalización mediada por el PRLR y que preferentemente también reaccionan con el PRLR de otras especies, tales como *Macacca mulatta* y *Macacca fascicularis*, *Mus musculus* o *Rattus norvegicus*.

Se han descrito algunos anticuerpos contra el PRLR en la solicitud WO2008/022295 (Novartis) y en la Patente de EEUU N.º 7.422.899 (Biogen). La presente invención se basa en el descubrimiento de anticuerpos novedosos que presentan especificidad y una afinidad elevada por el PRLR, por lo que neutralizan la señalización mediada por el PRLR y pueden proporcionarle un beneficio terapéutico al sujeto (las secuencias de los nuevos anticuerpos son como las que se detallan en SEQ ID NO: 34, 40, 46 y 52). Los anticuerpos de la presente invención, que pueden ser anticuerpos humanos, humanizados, quiméricos o humanos modificados por ingeniería genética, pueden usarse en muchos contextos que se describirán más completamente en el presente documento.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno, en el que dicho anticuerpo antagoniza la señalización mediada por el receptor de prolactina.

Los anticuerpos novedosos "002-H06", "002-H08", "006-H07", "001-E06" y "005-C04" son la materia objeto de las solicitudes correspondientes.

La caracterización *in vivo* de estos anticuerpos en modelos de enfermedades en ratones solamente es posible con un anticuerpo que muestre reactividad cruzada con el receptor de prolactina murino. Solamente el anticuerpo 005-C04, que se describe en una solicitud correspondiente, muestra una reactividad cruzada suficiente con el receptor de prolactina murino y es por lo tanto el único anticuerpo que puede usarse en modelos murinos *in vivo*. Los resultados obtenidos con este anticuerpo prueban por lo tanto como un sustituto para la eficiencia general de los otros anticuerpos neutralizantes del el receptor de prolactina que se describen en los modelos de las enfermedades analizadas en las solicitudes correspondientes.

Los anticuerpos se caracterizaron en diversos sistemas celulares para determinar su especificidad por las especies y su potencia, así como su eficiencia en distintos paradigmas de análisis, relacionados con la inactivación de la señalización mediada por el PRLR (véanse los ejemplos 5 - 10). Se llevaron a cabo ensayos de proliferación con células Nb2-11 de rata (ejemplo 6, figura 6) o en células Ba/F transfectadas de manera estable con el PRLR humano (ejemplo 5, figura 5) o con el PRLR murino (ejemplo 10, figura 10). Mientras que el anticuerpo XHA 06,983 de Novartis no presentó actividad sobre los PRLR de rata o de ratón, el anticuerpo XHA 06,642 de Novartis presentó actividad sobre el PRLR de rata, pero no sobre el PRLR murino. XHA 06,642 inhibió la señalización mediada por el PRLR humano (ejemplos 5, 7, 8). El anticuerpo novedoso de la presente invención 006-H08 mostró la potencia más alta con relación a la inhibición de la proliferación de las células Ba/F transfectadas de manera estable con el PRLR humano (ejemplo 5, figura 5). El anticuerpo novedoso 005-C04 de una solicitud correspondiente fue el único anticuerpo que mostró reactividad cruzada con el PRLR murino (ejemplo 10, 9) y humano (ejemplos 5, 7, 8). En contraste con el anticuerpo XHA06,642 de Novartis, el nuevo anticuerpo 005-C04 es de esta manera apropiado para evaluar la inhibición de la señalización mediada por el PRLR en modelos murinos. Los otros anticuerpos que se describen en esta solicitud o en las solicitudes correspondientes presentan especificidad por el PRLR humano. Además de los ensayos de proliferación celular (ejemplos 5, 6, 10), se llevaron a cabo ensayos con luciferasa como indicador, usando células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR humano (ejemplo 8) o murino (ejemplo 9) y transfectadas de manera transitoria con un gen indicador de luciferasa bajo el control de LHRE (elementos de respuesta hormonal lactogénicos). Usando estos sistemas nuevamente resultó evidente la incapacidad del anticuerpo XHA06,642 de Novartis de bloquear eficazmente la señalización mediada por el PRLR

murino (ejemplo 9). En contraste, el anticuerpo novedoso 005-C04 (solicitud correspondiente) bloqueó la activación del gen indicador de la luciferasa por el PRLR murino (ejemplo 9). La fosforilación de STAT5 en células T47D humanas ha sido usada como parámetro adicional para analizar la actividad de inhibición de los anticuerpos sobre el PRLR humano (ejemplo 7, figura 7). Como era de esperar, los anticuerpos no específicos no presentaron actividad en ninguno de los paradigmas experimentales analizados.

La presente invención se refiere a procedimientos para inhibir el crecimiento de las células positivas para el PRLR y el progreso de las enfermedades y las indicaciones benignas mencionadas anteriormente proporcionando anticuerpos anti-PRLR. Se proporcionan anticuerpos monoclonales humanos, fragmentos de unión al antígeno de los mismos y variantes de los anticuerpos y de los fragmentos, que se unen específicamente al dominio extracelular (ECD) del PRLR (SEQ ID NO: 70) o de variantes polimórficas humanas de SEQ ID NO: 70, tales como las variantes I146L y I76V, que se describen en PNAS 105 (38), 14533, 2008, y en J. Clin. Endocrinol. Metab. 95 (1), 271, 2010.

También se desvela un anticuerpo que se une a los epítomos del dominio extracelular del receptor de prolactina y de las variantes polimórficas humanas de éste, donde la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular del receptor de prolactina corresponde a SEQ ID NO: 70 y la secuencia del ácido nucleico corresponde a SEQ ID NO: 71.

Los anticuerpos, los fragmentos de unión al antígeno y las variantes de los anticuerpos y los fragmentos de la presente invención están compuestos por una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada. Las variantes de los anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno que se contemplan en la presente invención son moléculas en las que se conserva la actividad de unión del anticuerpo o del fragmento de unión al antígeno del anticuerpo al PRLR (para las secuencias véase la tabla 5).

También se desvela un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno compiten con el anticuerpo 006-H08 o con variantes maduras definidas de éste. Las secuencias de los anticuerpos y sus variantes maduras se representan en la tabla 5.

También se desvela un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno,

- a. en el que las secuencias de aminoácidos de las regiones variables pesada y ligera son al menos un 60 %, más preferido un 70 %, más preferido un 80 % o un 90 %, o incluso más preferido un 95 % idénticas a SEQ ID NO: 34 para el dominio variable de la cadena pesada e idénticas a SEQ ID NO: 40 para el dominio variable de la cadena ligera, o
- b. en el que para las formas maduras de anticuerpo 006-H08 las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera son al menos un 60 %, más preferido un 70 %, más preferido un 80 % o un 90 %, o incluso más preferido un 95 % idénticas a las mismas, o
- c. en el que las secuencias de aminoácidos de las CDR son al menos un 60 %, más preferido un 70 %, más preferido un 80 %, más preferido un 90 %, o incluso más preferido un 95 % idénticas a SEQ ID NO: 1, 7 y 13 para el dominio de la cadena pesada y a SEQ ID NO: 18, 24 y 29 para el dominio variable de la cadena ligera.

En una realización adicional se desvelan un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno que comprenden las CDR del anticuerpo 006-H08, en el que la SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o en el que

- a. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 78 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 90 corresponde al LCDR3, o
- b. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 75 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 82 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 91 corresponde al LCDR3, o
- c. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 82 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o
- d. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 86 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o
- e. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 87 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 100 corresponde al LCDR3, o
- f. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 87 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 92 corresponde al LCDR3, o
- g. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 89 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1,

- [illegible]

162, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 372 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 184,
 v. 006-H08-65-33-2 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 351 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 163, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 373 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 185,
 w. 006-H08-68-35-2 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 352 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 164, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 374 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 186.

También se desvela un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de los anticuerpos anteriormente mencionados en los que

- a. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 29, o
- b. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 78, 24 y 90, o
- c. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 75, 13, 82, 24 y 91, o
- d. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 82, 24 y 29, o
- e. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 86, 24 y 29, o
- f. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 87, 24 y 100, o
- g. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 87, 24 y 92, o
- h. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 89, 24 y 93, o
- i. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 79, 24 y 101, o
- j. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 76, 13, 89, 24 y 90, o
- k. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 100, o
- l. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 97, o
- m. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 98, o
- n. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 83, 24 y 99, o
- o. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 96, o
- p. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 18, 24 y 94, o
- q. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 88, 24 y 90, o
- r. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 74, 13, 81, 24 y 95, o
- s. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 75, 13, 18, 24 y 29, o
- t. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 77, 13, 18, 24 y 29, o
- u. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 80, 24 y 29, o
- v. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 85, 24 y 29, o
- w. el anticuerpo contiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las CDR que corresponden a SEQ ID NO: 1, 7, 13, 84, 24 y 29.

En otra realización de la presente invención el anticuerpo 006-H08 consiste en una región de unión al antígeno que se une específicamente a o que presenta una afinidad elevada por una o más regiones del PRLR, cuya secuencia de aminoácidos se representa en SEQ ID NO: 70 y en las variantes polimórficas humanas de SEQ ID NO: 70, en los aminoácidos entre las posiciones 1 y 210, donde la afinidad es de al menos 100 nM, preferentemente menor que aproximadamente 100 nM, más preferentemente menor que aproximadamente 30 nM, incluso más preferido menor

que aproximadamente 10 nM, incluso más preferido menor que 1 nM o incluso más preferido menor que 30 pM.

También es objeto de la presente invención el anticuerpo 006-H08 mencionado anteriormente, en el que la región pesada constante es una IgG1, una IgG2, una IgG3 o una IgG4 modificada o no modificada.

La tabla 1 proporciona un resumen de las constantes de disociación y las velocidades de disociación de anticuerpos representativos de la presente invención, que pueden determinarse por medio de una resonancia de plasmón superficial (Biacore) con dominios extracelulares monoméricos del PRLR (SEQ ID NO: 70) en anticuerpos inmovilizados directamente.

Tabla 1. Constantes de disociación y velocidades de disociación monovalentes del dominio extracelular del PRLR humano expresado en células HEK293 determinadas para moléculas de IgG1 humana anti-PRLR por resonancia de plasmón superficial

Anticuerpo	K _D [M]	k _d [1/s]
006-H08	0,7 x 10 ⁻⁹	2,4 x 10 ⁻⁴
002-H06	2,7 x 10 ⁻⁹	5,4 x 10 ⁻⁴
002-H08	1,8 x 10 ⁻⁹	2,0 x 10 ⁻⁴
006-H07	2,0 x 10 ⁻⁹	1,3 x 10 ⁻³
001-E06	15,8 x 10 ⁻⁹	4,8 x 10 ⁻³
005-C04	12,2 x 10 ⁻⁹	9,3 x 10 ⁻³
HE06,642	0,3 x 10 ⁻⁹	3,2 x 10 ⁻⁴
XHA06,642	1,2 x 10 ⁻⁹	1,3 x 10 ⁻⁴
XHA06,983	0,2 x 10 ⁻⁹	1,7 x 10 ⁻⁴

Para la determinación de la afinidad basada en células, se usó el formato de IgG1, se determinó por clasificación de las células activadas por fluorescencia (FACS) en combinación con un análisis de Scatchard.

La tabla 2 denota la fuerza de la unión de anticuerpos de IgG representativos a la línea celular T47D de cáncer de mama humano y a la línea celular Nb2 de linfoma de rata.

Tabla 2. Potencia de la unión basada en células de los anticuerpos anti-PRLR determinada por FACS en la línea celular T47D de cáncer de mama humano y la línea celular Nb2 de linfoma de rata

Anticuerpo	EC ₅₀ [M]	
	T47D	Nb2
006-H08	1,3 x 10 ⁻⁹	Sin unión
006-H07	0,4 x 10 ⁻⁹	Sin unión
001-E06	1,8 x 10 ⁻⁹	1,2 x 10 ⁻³
005-C04	1,9 x 10 ⁻⁹	0,5 x 10 ⁻⁹
HE06,642	1,8 x 10 ⁻⁹	0,9 x 10 ⁻⁹
XHA06,642	1,5 x 10 ⁻⁹	1,1 x 10 ⁻⁹
XHA06,983	0,3 x 10 ⁻⁹	Sin unión

GENERACIÓN DE ANTICUERPOS

Para aislar un panel de anticuerpos capaces de bloquear funcionalmente el PRLR humano y murino, se investigaron en paralelo dos formatos de la biblioteca de visualización de fagos de anticuerpos humanos sintéticos denominada n-CoDeR® de Bioinvent (Söderlind y col. 2000, Nature Biotechnology. 18, 852-856), donde se expresaban fragmentos scFv y Fab, respectivamente. Las dianas usadas para la selección de los fragmentos scFv o Fab fueron el ECD soluble del PRLR humano (los aminoácidos entre las posiciones 1 y 210 de SEQ ID NO: 70) y del PRLR de ratón (las posiciones de aminoácidos 1 a 210 de SEQ ID NO: 72), que se aplicaron como variantes biotiniladas (con biotina NHS-LC, Pierce) y no biotiniladas, así como la línea celular T47D de cáncer de mama humano que expresa el PRLR.

Se usó una combinación de diversas aproximaciones con una tecnología de visualización de fagos (PDT, por sus siglas en inglés) para aislar anticuerpos monoclonales con especificidad y una gran afinidad por el PRLR. Se trató de una combinación de análisis de proteínas y ensayos en células completas que comprendió el desarrollo de

herramientas específicas. Las herramientas y los procedimientos usados para el análisis incluyen el ECD del PRLR humano y de ratón expresados de manera recombinante en una fusión con un dominio Fc (R&D Systems, N.º de catálogo 1167-PR y 1309-PR, respectivamente, posiciones 1-216 de SEQ ID NO: 70 y 72, respectivamente, cada uno fusionado al dominio Fc de la IgG1 humana, posiciones 100-330 de la IgG1 humana), el dominio extracelular del PRLR humano expresado de manera recombinante en una fusión con una marca de seis histidinas (SEQ ID NO: 70), la línea celular HEK293 y la línea celular de linfoma murino Ba/F, cada una transfectada de manera estable con el PRLR humano y murino, respectivamente, así como la línea celular T47D de cáncer de mama y la línea celular Nb2 de linfoma de rata, en cada una de las cuales se expresaba de manera natural el PRLR. También abarcaron el desarrollo de procedimientos y ensayos de búsqueda con los que pudieran identificarse los anticuerpos neutralizantes capaces de unirse de manera preferencial al PRLR en la superficie de las células, y que también pudieran reaccionar con los PRLR de ratón y de rata (véanse los ejemplos 6 y 10).

Se realizó la exploración identificando primero los componentes que se unieran al PRLR humano y finalmente al PRLR de ratón en ensayos ELISA usando antígenos expresados de manera recombinante. Después se examinó la unión de los fragmentos Fab y scFv en células T47D por medio de análisis de FACS seguido del análisis de la actividad de neutralización de estos agentes sobre la señalización intracelular. Para este fin, se determinó la inhibición de la fosforilación del PRLR, de STAT5 y de ERK1/2 en células T47D (véase el ejemplo 14). Los mejores fragmentos scFv y Fab que bloquearon la función fueron convertidos en moléculas de IgG1 completas, después de lo cual se evaluó su afinidad monovalente por el ECD del PRLR y su actividad de inhibición en ensayos con genes indicadores de luciferasa, así como en ensayos de proliferación con células que se desarrollaban de una manera dependiente de la prolactina. La combinación de estos procedimientos específicos permitió aislar el anticuerpo novedoso "006-H08", que es el sujeto de la presente invención, así como los anticuerpos "002-H06", "002-H08", "006-H07", "001-E06" y "005-C04", que son la materia objeto de las solicitudes correspondientes.

VARIANTES PEPTÍDICAS

Los anticuerpos de la presente invención no se limitan a las secuencias peptídicas específicas proporcionadas en el presente documento. Por el contrario, la presente invención también abarca variantes de estos polipéptidos. Con relación a la presente invención y a las tecnologías y las referencias convencionalmente disponibles, los expertos en la materia han de poder preparar, ensayar y utilizar variantes funcionales de los anticuerpos que se describen en el presente documento, pero también han de apreciar que las variantes que puedan unirse al PRLR y lo bloqueen de manera funcional quedarán dentro del alcance de la presente invención.

Una variante puede incluir, por ejemplo, un anticuerpo que tiene al menos una región de determinación de la complementariedad (CDR) (hipervariable) y/o un dominio/una posición marco (FR) (variable) alterados respecto de la secuencia peptídica que se describe en el presente documento. Para ilustrar con mayor detalle este concepto, a continuación se proporcionará una descripción breve de la estructura de los anticuerpos.

Un anticuerpo está compuesto por dos cadenas peptídicas, cada una de las cuales contiene un dominio constante (cadena ligera) o tres (cadena pesada) y una región variable (VL, VH), esta última está compuesta en cada caso por cuatro regiones FR (VH: HFR1, HFR2, HFR3, HFR4; VL: LFR1, LFR2, LFR3, LFR4) y tres CDR separadas (VL: LCDR1, LCDR2, LCDR3; VH: HCDR1, HCDR2, HCDR3). El sitio de unión al antígeno está formado por una o más CDR, pero son las regiones FR las que proporcionan el marco estructural para las CDR, jugando un papel importante en la unión al antígeno. Por medio de la alteración de uno o más restos de aminoácidos en una región CDR o FR, los expertos en la materia han de poder generar o diversificar de manera convencional las secuencias de los anticuerpos. Estas secuencias pueden analizarse contra el antígeno, por ejemplo, para establecer si presentan propiedades novedosas o mejoradas.

La figura 12 proporciona esquemas para la numeración de la posición de cada aminoácido en los dominios variables VL y VH. Las tablas 3 (VH) y 4 (VL) delinean las regiones de las CDR de ciertos anticuerpos de la presente invención y se comparan los aminoácidos en una posición dada entre sí y con una secuencia consenso o un "gen maestro" correspondiente, en cuyo caso las regiones de las CDR están marcadas con una "X". Las tablas 5 y 6 ayudan a asignar los números de los identificadores de secuencias para los anticuerpos, los fragmentos de anticuerpos y las variantes del PRLR proporcionados en la presente invención.

Tabla 3. Secuencias VH

				-HCDR1--	
001-E06 VH	QVELLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S.YWMSWVRQ	APGKGLEWVS
002-H06 VH	QVELLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFA	N.YGLTWVRQ	APGKGLEWVA
002-H08 VH	QVELLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S.YGMHWVRQ	APGKGLEWVS
005-C04 VH	EVQLLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFS	S.YWMHWVRQ	APGKGLEWVS
006-H07 VH	QVELLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFE	D.HGMSWVRQ	APGKGLEWVS
006-H08 VH	QVELLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFD	D.YGMSWVRQ	APGKGLEWVA
Consenso	EVQLLESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTXX	XXXXXXXXVRQ	APGKGLEWVX
				----HCDR2-----	-
001-E06 VH	SVSDT.GTDT	HYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAK
002-H06 VH	VISFN.GDKK	YYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAS
002-H08 VH	GVS WN.GSRT	HYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAR
005-C04 VH	DISSA.SSYT	NYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAR
006-H07 VH	LISWDDGSNK	YYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAT
006-H08 VH	VISYD.GSNK	YYADSVKGRF	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCAS
Consenso	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	TISRDN SKNT	LYLQMNSLRA	EDTAVYYCXX
				--HCDR3-----	
001-E06 VH	TPLAYSSGWY	YFDYWGQGT	LVTVSS		
002-H06 VH	PLES....PV	AFDIWGQGT	LVTVSS		
002-H08 VH	G.....G	DFDYWGQGT	LVTVSS		
005-C04 VH	GLDA....R	RMDYWGQGT	LVTVSS		
006-H07 VH	SLR....AT	AFDTWGQGT	LVTVSS		
006-H08 VH	PLES....PV	AFDIWGQGT	LVIVSS		
Consenso	XXXXXXXXXX	XXXXWGQGT	LVTVSS		

Tabla 4. Secuencias VL

				---LCDR1-----	
001-E06 VL	DIVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	S.NTVN WYQQ	LPGTAPKLLI
002-H06 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSYSNIG	G.NPVN WYQQ	LPGTAPKLLI
002-H08 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	S.NDVY WYQQ	LPGTAPKLLI
005-C04 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCTGSSSNIG	AGYVVH WYQQ	LPGTAPKLLI
006-H07 VL	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSSSNIG	N.NAVN WYQQ	LPGTAPKLLI
006-H08 VL	DIVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCSGSNSNIG	S.NPVN WYQQ	LPGTAPKLLI
Consenso	QSVLTQPPSA	SGTPGQRVTI	SCXXXXXXXX	XXXXXXXX WYQQ	LPGTAPKLLI
				LCDR2	---LCDR3--
001-E06 VL	YRNYQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSL SG.
002-H06 VL	YGNSNRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSL SG.
002-H08 VL	YDNNKRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDSSL SGS
005-C04 VL	YRNNQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	AAWDDSL NG.
006-H07 VL	YSNNQRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	AAWDDSL SG.
006-H08 VL	YDNNKRPSGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYC	QSYDTGL SG.
Consenso	YXXXXXXXXGV	PDRFSGSKSG	TSASLAISGL	RSEDEADYYX	XXXXXXXXXX
				-	
001-E06 VL	SVFGGGTKLT	VLGQ			
002-H06 VL	SVFGGGTKLT	VLGQ			
002-H08 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
005-C04 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
006-H07 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
006-H08 VL	WVFGGGTKLT	VLGQ			
Consenso	XXFGGGTKLT	VLGQ			

Tabla 5. Secuencias de los anticuerpos

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH, proteína		VL, proteína		VH, nucleótidos		VL, nucleótidos	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
006-H08	1	7			13		18	24			29		34		40		46		52	
002-H06	2	8			13		19	25			30		35		41		47		53	
002-H08	3	9			14		20	24			31		36		42		48		54	
006-H07	4	10			15		21	26			32		37		43		49		55	
001-E06	5	11			16		22	27			30		38		44		50		56	
005-C04	6	12			17		23	28			33		39		45		51		57	
HE06,642	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	58		61		64		67	
XHA06,642	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	59		62		65		68	
XHA 06.983	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60		63		66		69	
006-H08-12-2	1	74			13		78	24			90		143		165		331		353	
006-H08-13-2	1	75			13		82	24			91		144		166		332		354	
006-H08-13-6-1	1	7			13		82	24			29		145		167		333		355	
006-H08-14-6-0	1	7			13		86	24			29		146		168		334		356	
006-H08-15-5	1	74			13		87	24			100		147		169		335		357	
006-H08-19-1	1	74			13		87	24			92		148		170		336		358	
006-H08-29-1	1	74			13		89	24			93		149		171		337		359	
006-H08-32-2	1	74			13		79	24			101		150		172		338		360	
006-H08-33-0	1	76			13		89	24			90		151		173		339		361	
006-H08-33-16-0	1	7			13		18	24			100		152		174		340		362	
006-H08-35-17-1	1	7			13		18	24			97		153		175		341		363	
006-H08-35-17-4	1	7			13		18	24			98		154		176		342		364	
006-H08-35-1	1	74			13		83	24			99		155		177		343		365	
006-H08-36-17-0	1	7			13		18	24			96		156		178		344		366	
006-H08-37-19-0	1	7			13		18	24			94		157		179		345		367	
006-H08-39-7	1	74			13		88	24			90		158		180		346		368	

(continuación)

Anticuerpo	HCDR1		HCDR2		HCDR3		LCDR1		LCDR2		LCDR3		VH, proteína		VL, proteína		VH, nucleótidos		VL, nucleótidos	
	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID	SEQ ID
006-H08-48-5	1	74	13	81	24	95	159	181	347	369										
006-H08-53-27-0	1	75	13	18	24	29	160	182	348	370										
006-H08-59-30-0	1	77	13	18	24	29	161	183	349	371										
006-H08-63-32-4	1	7	13	80	24	29	162	184	350	372										
006-H08-65-33-2	1	7	13	85	24	29	163	185	351	373										
006-H08-68-35-2	1	7	13	84	24	29	164	186	352	374										

Tabla 6. Secuencias de las variantes del PRLR

Anticuerpo	SEQ ID
ECD del PRLR humano (proteína)	70
ECD del PRLR humano (nucleótidos)	71
ECD del PRLR murino (proteína)	72
ECD del PRLR murino (nucleótidos)	73

Los expertos en la materia pueden usar los datos en las tablas 3, 4 y 5 para diseñar variantes de los péptidos que se hallen en el ámbito de la presente invención. Es preferible que las variantes se construyan cambiando los aminoácidos dentro de una o más regiones CDR; una variante también puede presentar una o más regiones del marco (FR) alteradas. Por ejemplo, puede alterarse un péptido en el dominio de la FR para obtener una desviación respecto de la secuencia de la línea germinal. Con relación a la comparación de los anticuerpos novedosos con la secuencia de consenso o el "gen maestro" correspondiente, que se ilustra en la figura 12, los restos candidatos que pueden cambiarse incluyen, por ejemplo, los siguientes:

- resto lisina (K) en la posición 75 por glutamina (Q) de la VH de 006-H08 (SEQ ID NO: 34),
- resto leucina (L) en la posición 108 por metionina (M) de la VH de 006-H08 (SEQ ID NO: 34),
- resto treonina (T) en la posición 110 por isoleucina (I) de la VH de 006-H08 (SEQ ID NO: 34),
- resto fenilalanina (F) en la posición 67 por leucina (L) de la VH de 002-H08 (SEQ ID NO: 36).

Además, las variantes pueden obtenerse por maduración, es decir, usando un anticuerpo como punto de partida para la optimización, mediante la diversificación de uno o más restos de aminoácidos en el anticuerpo, preferentemente los restos de aminoácidos en una o más CDR, a lo que sigue el análisis la colección resultante de variantes del anticuerpo, con el objeto de hallar variantes con propiedades mejoradas. En particular, se prefiere la diversificación de uno o más restos de aminoácidos en la LCDR3 de la VL, en la HCDR3 de la VH, en la LCDR1 de la VL y/o en la HCDR2 de la VH. La diversificación puede efectuarse sintetizando una colección de moléculas de ADN con la tecnología de mutagénesis de trinucleótidos (TRIM) [Virnekäs, B., Ge, L., Plückthun, A., Schneider, K.C., Wellnhofer, G., y Moroney S.E. (1994) Trinucleotide phosphoramidites: ideal reagents for the synthesis of mixed oligonucleotides for random mutagenesis. Nucl. Acids Res. 22, 5600].

Variantes de aminoácidos conservativas

Pueden prepararse variantes de los polipéptidos que conservan la estructura molecular general de un anticuerpo con una secuencia peptídica como las que se describen en el presente documento. Cuando se analizan las propiedades de los aminoácidos individuales, es posible reconocer algunas sustituciones racionales. Las sustituciones de aminoácidos, es decir, las "sustituciones conservativas", pueden realizarse, por ejemplo, sobre la base de la similitud en la polaridad, la carga, la solubilidad, la hidrofobicidad, la hidrofiliidad y/o la naturaleza antipática de los restos en cuestión.

Por ejemplo, (a) los aminoácidos no polares (hidrofóbicos) incluyen la alanina, la leucina, la isoleucina, la valina, la prolina, la fenilalanina, el triptofano y la metionina; (b) los aminoácidos polares neutros incluyen la glicina, la serina, la treonina, la cisteína, la tirosina, la asparagina y la glutamina; (c) los aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen la arginina, la lisina y la histidina; y (d) los aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen el ácido aspártico y el ácido glutámico. Las sustituciones típicamente pueden efectuarse dentro de los grupos (a)-(d). Además, es posible reemplazar glicina y prolina entre sí sobre la base de su capacidad de interrumpir las hélices α . De manera similar, determinados aminoácidos, tales como la alanina, la cisteína, la leucina, la metionina, el ácido glutámico, la glutamina, la histidina y la lisina, pueden hallarse con mayor frecuencia en las hélices α , mientras que la valina, la isoleucina, la fenilalanina, la tirosina, el triptofano y la treonina pueden hallarse con mayor frecuencia en las láminas β plegadas. La glicina, la serina, el ácido aspártico, la asparagina y la prolina pueden hallarse con frecuencia en los giros. A continuación se detallan grupos de sustitución preferidos: (i) S y T; (ii) P y G; y (iii) A, V, L y I. Dado el código genético conocido y las técnicas de ADN recombinante y sintético, los expertos en la materia han de poder construir con facilidad ADN que codifican las variantes de aminoácidos conservativas.

Como se usa en el presente documento, la "identidad de secuencia" entre dos secuencias de polipéptidos indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. La "homología de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos o que representan sustituciones de aminoácidos conservativas. Las secuencias de los polipéptidos preferidas de la presente invención tienen una identidad de secuencia en las regiones CDR que es de al menos un 60 %, más preferentemente de al menos un 70 % o un 80 %, todavía más preferentemente de al menos un 90 %, y más preferentemente de al menos un 95 %. Los anticuerpos preferidos también tienen una homología de secuencia en las regiones de las CDR que es de al menos un 80 %, más preferentemente un 90 % y más preferentemente un 95 %. Sin embargo, todas las moléculas descritas bloquean la señalización mediada por el

receptor de prolactina.

Moléculas de ADN de la invención

La presente invención también se refiere a moléculas de ADN que codifican los anticuerpos de la presente invención. Estas secuencias incluyen, pero no se limitan a, las moléculas de ADN que se detallan en SEQ ID NO: 46, 52 y 331 a 374.

Las moléculas de ADN de la presente invención no se limitan a las secuencias que se describen en el presente documento, sino que también incluyen variantes de éstas. Las variantes de ADN en el contexto de la presente invención pueden describirse en referencia a sus propiedades físicas en la hibridación. Los expertos en la materia han de reconocer que el ADN puede usarse para identificar su complemento, y como el ADN tiene dos cadenas, sus equivalentes u homólogos, por medio de procedimientos de hibridación de ácidos nucleicos. También ha de reconocerse que la hibridación puede ocurrir con una complementariedad menor del 100 %. Sin embargo, si se seleccionan las condiciones apropiadas, los procedimientos de hibridación pueden usarse para distinguir las secuencias de ADN sobre la base de sus relaciones estructurales con una sonda particular. Para hallar lineamientos sobre estas condiciones, véanse Sambrook y col., 1989 [Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, EEUU] y Ausubel y col., 1995 [Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., y Struhl, K., editores (1995). Current Protocols in Molecular Biology. Nueva York: John Wiley and Sons].

La similitud estructural entre las dos secuencias de los polinucleótidos puede expresarse en función de la "restricción" de las condiciones bajo las que las dos secuencias hibridan una con otra. Como se usa en el presente documento, el término "restricción" hace referencia a la medida en que las condiciones desfavorecen la hibridación. Las condiciones restrictivas desfavorecen fuertemente la hibridación, de modo que, bajo estas condiciones, solamente podrán hibridar las moléculas muy relacionadas desde el punto de vista estructural. Por otro lado, las condiciones no restrictivas favorecen la hibridación de aquellas moléculas que presentan un menor grado de relación estructural. Por consiguiente, la restricción de la hibridación está correlacionada directamente con las relaciones estructurales entre las dos secuencias de ácidos nucleicos. Las siguientes ecuaciones son útiles para correlacionar la hibridación y las relaciones entre las secuencias (donde T_m es la temperatura de fusión de un dúplex de ácidos nucleicos):

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

b. La T_m de un dúplex de ADN disminuye 1 °C al aumentarse un 1 % la cantidad de pares de bases no coincidentes.

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

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

La restricción de hibridación es una función de muchos factores, incluyendo la concentración global del ADN, la fuerza iónica, la temperatura, el tamaño de la sonda y la presencia de agentes que alteran los enlaces de hidrógeno. Los factores que promueven la hibridación incluyen las concentraciones elevadas de ADN, las fuerzas iónicas elevadas, las temperaturas reducidas, las sondas de gran tamaño y la ausencia de agentes que destruyen los enlaces de hidrógeno. La hibridación típicamente se lleva a cabo en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".

Primero, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. En esta etapa la restricción normalmente se controla alterando la temperatura. Para obtener una restricción elevada, la temperatura normalmente se fija entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen oligonucleótidos cortos (de menos de 20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende SSC 6x, 0,5 % de SDS, solución de Denhardt 5x y 100 µg de ADN de transporte no específico [véase Ausubel y col., sección 2.9, suplemento 27 (1994)]. Evidentemente, se conocen condiciones de tamponamiento muy diferentes que pueden ser equivalentes desde el punto de vista funcional. Cuando el grado de relación es menor, puede seleccionarse una menor temperatura. Las temperaturas de unión propias de las restricciones menores son de aproximadamente entre 25 °C y 40 °C. La restricción media tiene lugar entre al menos aproximadamente 40 °C y menos de aproximadamente 65 °C. La restricción elevada ocurre a al menos aproximadamente 65 °C. En segundo lugar, se retira la sonda en exceso por lavado. Es en esta fase donde se aplican normalmente condiciones más restrictivas. Por lo tanto, esta etapa de "lavado" es la más importante para determinar la relación por hibridación. Las soluciones de lavado típicamente contienen menores concentraciones de sal. Un ejemplo de una solución de lavado de restricción mediana contiene SSC 2x y 0,1 % de SDS. Una solución de lavado de restricción alta contiene el equivalente (en términos de la fuerza iónica) de SSC menos de aproximadamente 0,2x, y una solución de lavado restrictiva preferida contiene SSC aproximadamente 0,1x. Las temperaturas asociadas a los diversos grados de restricción en el lavado son idénticas a las que se describieron anteriormente para la "unión". La solución de lavado típicamente también se reemplaza una cantidad de veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones de lavado de gran restricción típicas comprenden dos lavados de 30 minutos a 55 °C y tres lavados de 15 minutos a 60 °C.

En consecuencia, un sujeto de la presente invención es una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo y los fragmentos de unión al antígeno de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es la secuencia de ácido nucleico aislada mencionada anteriormente, que codifica los anticuerpos de la presente invención, donde las secuencias de ácidos nucleicos son como las que se dan en la tabla 5.

En consecuencia, la presente invención incluye moléculas de ácidos nucleicos que hibridan con las moléculas expuestas en la tabla 5 en condiciones de unión y lavado de gran restricción, donde tales moléculas de ácidos nucleicos codifican un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo que tienen propiedades como las que se describen en el presente documento

Las moléculas preferidas (desde la perspectiva del ARNm) son aquellas que tienen al menos un 75 % o un 80 % (preferentemente al menos un 85 %, más preferentemente al menos un 90 % y más preferentemente al menos un 95 %) de identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN que se describen en el presente documento. Las moléculas bloquean la señalización mediada por el receptor de prolactina.

Variantes funcionalmente equivalentes

Todavía otra clase de variantes de ADN dentro del ámbito de la presente invención puede describirse en referencia al producto que codifican. Estos genes funcionalmente equivalentes se caracterizan porque codifican las mismas secuencias peptídicas que se proporcionan en SEQ ID NO: 34-45 debido a la degeneración del código genético.

Se reconoce que las variantes de las moléculas de ADN que se proporcionan en el presente documento pueden construirse de diversas maneras. Por ejemplo, es posible construirlas como ADN completamente sintético. Los procedimientos para sintetizar de manera eficiente oligonucleótidos con tamaños en el intervalo de entre 20 y aproximadamente 150 nucleótidos están ampliamente disponibles. Véase Ausubel y col., sección 2.11, suplemento 21 (1993). Los oligonucleótidos superpuestos pueden sintetizarse y ensamblarse de una manera que fue descrita por primera vez por Khorana y col., J. Mol. Biol. 72:209-217 (1971); véase también Ausubel y col., supra, sección 8.2. Los ADN sintéticos se diseñan preferentemente con la inserción de sitios de restricción convenientes por ingeniería genética en los extremos 5' y 3' del gen para facilitar la clonación en un vector apropiado.

Como se indica, un procedimiento para generar variantes comienza con los ADN desvelados en el presente documento y luego llevar a cabo una mutagénesis dirigida a un sitio. Véase Ausubel y col., supra, capítulo 8, suplemento 37 (1997). En un procedimiento típico, se clona un ADN diana en un vehículo bacteriófago de ADN de cadena simple. El ADN de cadena simple se aísla y se hibrida con un oligonucleótido que contiene una alteración o alteraciones de nucleótidos deseadas. Se sintetiza la cadena complementaria y se introduce el fago de cadena doble en un hospedador. Parte de la progenie resultante contendrá el mutante deseado, lo cual podrá confirmarse usando secuenciación del ADN. Además, hay diversos procedimientos disponibles que aumentan la probabilidad de que el mutante deseado se halle en los fagos de la progenie. Estos procedimientos se conocen bien por los expertos en la materia, y hay kits disponibles comercialmente para generar tales mutantes.

Construcciones y expresión de ADN recombinante

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

El gen codificado puede producirse con las técnicas que se describen en Sambrook y col., 1989, y Ausubel y col., 1989. Como alternativa, las secuencias de ADN pueden sintetizarse por medios químicos, usando, por ejemplo, sintetizadores. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS (1984, Gait, ed, IRL Press, Oxford), que se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad. Los expertos en la materia son capaces de fusionar el ADN que codifica los dominios variables con fragmentos de genes que codifican regiones constantes de diversos isotipos humanos de IgG o derivados de los mismos, tanto en formas mutadas como en formas no mutadas. La tecnología de ADN recombinante puede aplicarse para fusionar ambos dominios variables en un formato de una sola cadena, mediante el uso de conectores, por ejemplo, extensiones de quince aminoácidos que contienen tres motivos de glicina-glicina-glicina-glicina-serina. Las construcciones recombinantes de la presente invención están compuestas por vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o los productos proteicos codificados por el o los ADN codificados. El vector también puede comprender además secuencias reguladoras, incluyendo un promotor unido operativamente al marco abierto de lectura (ORF, por sus siglas en inglés). El vector también puede comprender además una secuencia marcadora seleccionable. También pueden ser necesarias señales de inicio y secreción específicas para bacterias para que tenga lugar una traducción eficiente de las secuencias insertadas que codifican los genes deseados.

La presente invención también proporciona células hospedadoras que contienen al menos uno de los ADN de la presente invención. La célula hospedadora podrá ser prácticamente cualquier célula para la que haya disponibles vectores de expresión. Puede ser, por ejemplo, una célula hospedadora eucariota superior, tal como una célula de

mamífero, o una célula hospedadora eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y también puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción de la construcción recombinante en la célula hospedadora puede realizarse por una transfección por fosfato cálcico, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección con un fago.

5 Expresión en bacterias

Los vectores de expresión útiles para usar en bacterias se construyen insertando una secuencia de ADN estructural que codifica una proteína deseada junto con señales adecuadas de iniciación y terminación de la traducción en un marco de lectura operativo con un promotor funcional. El vector comprenderá uno o más marcadores fenotípicos seleccionables, un origen de replicación para asegurar el mantenimiento del vector y, si se desea, para proporcionar la amplificación en el hospedador. Los hospedadores procariotas apropiados para la transformación incluyen *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* y diversas especies dentro de los géneros *Pseudomonas*, *Streptomyces* y *Staphylococcus*.

Los vectores bacterianos pueden estar basados, por ejemplo, en bacteriófagos, en plásmidos o en fagémidos. Estos vectores pueden contener un marcador de selección y un origen de replicación bacteriano derivado de plásmidos disponibles en el mercado que contienen típicamente elementos del vector de clonación bien conocido pBR322 (ATCC 37017). Después de la transformación de una cepa hospedadora apropiada y de cultivarla hasta alcanzar la densidad celular apropiada, se des-reprime/induce el promotor seleccionado por medios apropiados (por ejemplo, desplazamiento de temperatura o inducción química) y se cultivan las células durante un período adicional. Las células típicamente se cosechan por centrifugación y se destruyen por medios físicos o químicos, y el extracto en bruto resultante se retiene para continuar con la purificación.

En sistemas bacterianos, pueden seleccionarse ventajosamente numerosos vectores de expresión en función del uso que se desee darle a la proteína expresada. Por ejemplo, cuando se desee producir una gran cantidad de esta proteína para generar anticuerpos o analizar bibliotecas de péptidos, por ejemplo, serán deseables aquellos vectores que dirijan la expresión de productos de fusión de proteínas que puedan ser purificados con facilidad en niveles elevados.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es un vector de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica los anticuerpos novedosos de la presente invención.

Expresión y purificación en mamíferos

Las secuencias reguladoras preferidas para la expresión en células hospedadora de mamíferos incluyen elementos víricos que dirigen la expresión de proteínas en niveles altos en las células de mamíferos, tales como los promotores y/o los potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV) (tales como el promotor/potenciador del CMV), del virus del simio 40 (SV40) (tales como el promotor/potenciador de SV40), de adenovirus, (por ejemplo, el promotor tardío mayor del adenovirus (AdMLP)) y de poliomias. Para una descripción adicional de los elementos reguladores víricos y las secuencias de los mismos, véanse, por ejemplo, el documento U.S. 5168062, de Stinski, el documento U.S. 4510245, de Bell y col. y el documento U.S. 4968615, de Schaffner y col. Los vectores de expresión recombinantes también pueden incluir orígenes de replicación y marcadores de selección (véanse, por ejemplo, el documento U.S. 4399216, el documento 4634665 y el documento U.S. 5179017, de Axel y col.). Los marcadores de selección adecuados incluyen genes que confieren resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, a una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Por ejemplo, el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) confiere resistencia al metotrexato y el gen neo confiere resistencia a G418.

La transfección del vector de expresión en una célula hospedadora puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como la electroporación, la precipitación con fosfato de calcio y la transfección mediada por DEAE-dextrano.

Las células hospedadoras de mamíferos apropiadas para expresar los anticuerpos, las porciones de unión al antígeno o los derivados de los mismos proporcionados en el presente documento incluyen las células de ovario de hámster chino (células CHO) [incluyendo las células CHO dhfr-, descritas por Urlaub y Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, que se usan con un marcador de selección DHFR, por ejemplo, como se describe en R. J. Kaufman y P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621], las células de mieloma NSO, las células COS y las células SP2. En algunas realizaciones, el vector de expresión está diseñado de manera tal que la proteína expresada es secretada hacia el medio de cultivo en el que se desarrollan las células hospedadora. Los anticuerpos, las porciones de unión al antígeno o los derivados de los mismos pueden recuperarse del medio de cultivo usando procedimientos de purificación de proteínas convencionales.

Los anticuerpos de la presente invención o los fragmentos de unión al antígeno de los mismos pueden recuperarse y purificarse a partir de cultivos recombinantes de acuerdo con procedimientos bien conocidos, incluyendo, sin limitaciones, precipitación con sulfato de amonio o con etanol, extracción con ácido, cromatografía de proteína A, cromatografía de proteína G, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía con fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrofóbica, cromatografía de afinidad, cromatografía con hidroxilapatita y cromatografía con lectina. Para la purificación, también puede emplearse una cromatografía líquida de alto

rendimiento ("HPLC"). Véanse, por ejemplo, Colligan, Current Protocols in Immunology, o Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001), por ejemplo, los capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia en su totalidad.

Los anticuerpos de la presente invención o los fragmentos de unión al antígeno de los mismos incluyen los productos purificados por medios naturales, los productos de procedimientos de síntesis química y los productos que se obtienen mediante técnicas recombinantes a partir de un hospedador embrionario, incluyendo, por ejemplo, una célula de levadura, de planta superior, de insecto o de mamífero. Dependiendo del hospedador empleado en un procedimiento de producción recombinante, el anticuerpo de la presente invención puede estar glicosilado o no glicosilado. Estos procedimientos se describen en muchos manuales de laboratorio, tales como Sambrook, supra, en las secciones 17,37-17,42, o Ausubel, supra, en los capítulos 10, 12, 13, 16, 18 y 20.

Por lo tanto un objeto de la presente invención también son las células hospedadoras que comprenden un vector o una molécula de ácido nucleico, en las que la célula hospedadora puede ser una célula hospedadora eucariota superior, tal como una célula de mamífero, o una célula hospedadora eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y también puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para usar la célula hospedadora para producir un anticuerpo y fragmentos de unión al antígeno, que comprende cultivar la célula hospedadora en condiciones apropiadas y recuperar dicho anticuerpo.

Por lo tanto otro objeto de la presente invención es el anticuerpo que se describe en la presente invención, que se produce por las células hospedadoras de la presente invención y se purifica hasta alcanzar una homogeneidad de al menos un 95 % en peso.

Endometriosis y adenomiosis (endometriosis interna)

La endometriosis es un trastorno ginecológico benigno dependiente del estrógeno que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina. Las lesiones en el endometrio se hallan principalmente en el peritoneo pélvico, en los ovarios y en el septo rectovaginal (Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 24:235-238, 1997). La endometriosis frecuentemente se asocia a la infertilidad y a síntomas dolorosos como la dismenorrea. Además, muchos pacientes padecen enfermedades autoinmunes (Hum. Reprod. 17(19):2715-2724, 2002). La adenomiosis uterina, también conocida como endometriosis interna, es una subforma de la endometriosis que está restringida al útero. En el caso de la adenomiosis uterina, las glándulas endometriales invaden el miometrio y la pared del útero. De acuerdo con la teoría del trasplante, los fragmentos del endometrio se transportan por la menstruación retrógrada hacia la cavidad peritoneal tanto en pacientes como en mujeres saludables (Obstet. Gynecol. 64:151-154, 1984). Cuatro factores principales parecen estar críticamente implicados en el establecimiento exitoso de las lesiones endometriales en la cavidad pélvica de los pacientes:

- a) En la fase de secreción tardía del ciclo menstrual, las células endometriales en las mujeres saludables se tornan apoptóticas. En los pacientes, la extensión de la apoptosis en las células endometriales se reduce claramente (Fertil. Steril. 69:1042-1047, 1998). Por lo tanto, en los pacientes hay una mayor probabilidad que en las mujeres saludables de que los fragmentos del endometrio que hayan sido transportados a la cavidad peritoneal por medio de la menstruación retrógrada no mueran y se implanten con éxito.
- b) Para que tenga lugar un implante exitoso en el peritoneo y para que los fragmentos del endometrio ectópicos presenten una supervivencia a largo plazo, es necesario que se formen nuevos vasos sanguíneos (British Journal of Pharmacology, 149:133-135, 2006).
- c) Muchos pacientes sufren enfermedades autoinmunes, por lo que presentan un sistema inmune comprometido (Hum. Reprod. 17(19): 2002, 2715-2724, 2002). A partir de esto, puede concluirse que una respuesta inmune intacta, como la que ocurre en las mujeres saludables, puede ser fundamental para la prevención del establecimiento de las lesiones endometriales.
- d) Las lesiones deben crecer y de esta manera dependen de la presencia de estímulos mitogénicos y factores de crecimiento.

Para el tratamiento de la endometriosis, existen actualmente las siguientes aproximaciones:

- a) Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH): dan como resultado la supresión de la síntesis de estradiol en el ovario e inducen la atrofia de los implantes endometriales ectópicos que dependen de manera crítica de la presencia de estradiol para su crecimiento.
- b) Inhibidores de la aromatasa: inhiben la producción local de estradiol por los implantes endometriales, inducen la apoptosis e inhiben la proliferación de los fragmentos ectópicos del endometrio.
- c) Moduladores selectivos del receptor de estrógeno: presentan una actividad antagonista sobre el receptor de estrógeno en los implantes endometriales normales y ectópicos, lo que resulta en la atrofia del tejido endometrial ectópico implantado.
- d) Agonistas del receptor de progesterona: inhiben la proliferación de las células endometriales normales y ectópicas e inducen la diferenciación y la apoptosis.
- e) Anticonceptivos orales combinados mantienen el status quo, previenen el progreso de la enfermedad e

inducen la atrofia del endometrio ectópico y eutópico.

f) Extracción quirúrgica de las lesiones.

Los análogos de la GnRH, los SERM y los inhibidores de la aromatasa tienen efectos secundarios graves y dan como resultado sofocos y pérdida ósea en las mujeres jóvenes que sufren endometriosis. El tratamiento con agonistas del receptor de progesterona da como resultado la inhibición de la ovulación, una hemorragia menstrual irregular seguida de amenorrea, ganancia de peso corporal y depresión. Debido al riesgo aumentado de tromboembolia venosa, los anticonceptivos orales combinados no están indicados para mujeres con edades mayores de 35 años, para las personas que fuman y para los individuos que sufren exceso de peso. La extracción quirúrgica de las lesiones es susceptible a tasas de recurrencia elevadas.

Los anticuerpos de la presente invención interfieren con la señalización mediada por el PRLR estimulada por la prolactina producida en la pituitaria y local, o que también puede deberse a mutaciones de activación del PRLR, por lo que son más efectivos que los agonistas del receptor de dopamina 2, que solamente interfieren con la secreción de prolactina en la pituitaria.

Por lo tanto un objeto de la presente invención es el anticuerpo 006-H08 o sus fragmentos de unión al antígeno, que pueden usarse como medicamentos.

La PRL y el PRLR se expresan en el útero y juegan un papel en la fisiología normal del útero. La PRL puede actuar como un mitógeno potente y cumple una función de inmunomodulación. En la presente invención, se demuestra que las alteraciones en el sistema de la PRL/el PRLR es importante en la endometriosis humana. En las figuras 1 y 2 se ilustra un análisis de PCR cuantitativa Taqman de la expresión de la PRL y el PRLR en endometrio de mujeres saludables y en endometrio y lesiones de pacientes (véase el ejemplo 2).

Como se demuestra en la figura 1 (expresión de la PRL) y en la figura 2 (expresión del PRLR), tanto PRL como su receptor están regulados de una manera notablemente positiva en las lesiones del endometrio. Este descubrimiento genera por primera vez evidencias experimentales de que la señalización autocrina de la PRL puede cumplir una función fundamental en el establecimiento, el crecimiento y el mantenimiento de las lesiones del endometrio.

Los anticuerpos contra el PRLR se evaluaron con éxito en un modelo de endometriosis interna en animales, es decir, la adenomiosis uterina en ratones (véase el ejemplo 20). La adenomiosis se caracteriza por el crecimiento infiltrativo de las glándulas endometriales en la capa del miometrio del endometrio. Se asemeja a una forma de la endometriosis restringida al útero, la única forma de endometriosis que puede desarrollarse en los individuos sin menstruación. El danazol, que es eficaz en el tratamiento clínico de los pacientes que sufren endometriosis, también es eficaz en el tratamiento de la adenomiosis uterina (Life Sciences 51:1119-1125, 1992). Sin embargo, el danazol es una progestina androgénica y da como resultado efectos secundarios androgénicos graves en las mujeres jóvenes, lo que limita su uso.

Los anticuerpos de la presente invención solucionan el problema al proporcionar nuevos tratamientos o la prevención de la endometriosis y presentan menos efectos secundarios que las terapias convencionales actuales.

También se desvela emplear anticuerpos neutralizantes del PRLR y fragmentos de unión al antígeno para el tratamiento o la prevención de la endometriosis y la adenomiosis (endometriosis interna).

Otro aspecto de la presente invención es el uso del anticuerpo y los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención para el tratamiento o la prevención de la endometriosis y la adenomiosis (endometriosis interna).

Anticoncepción femenina no hormonal

Las aproximaciones actuales disponibles para la anticoncepción femenina son las siguientes:

a) Anticonceptivos orales combinados que contienen estrógenos y progestinas. El componente progestogénico media en el efecto anticonceptivo a través de la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-pituitaria-gónadas. El componente estrogénico garantiza un buen control de las hemorragias y potencia la acción gestagénica a través de la inducción del receptor de progesterona en las células diana.

b) Dispositivos intrauterinos que solamente contienen progestinas.

La progestina liberada en el ambiente local coloca el endometrio en un estado resistente a la implantación. Además, la mucosa cervical se vuelve prácticamente impermeable a las células del esperma.

c) Píldoras e implantes solamente de progestina.

La progestina inhibe la ovulación a través de la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-pituitaria-gónadas. Además, se reduce la permeabilidad de la mucosa cervical a las células del esperma.

d) Anillos vaginales que contienen etinilestradiol más progestinas.

El efecto colateral principal de los anticonceptivos orales combinados es el riesgo elevado de tromboembolia venosa (VTE). Además, las mujeres con sobrepeso o fumadoras, las mujeres que sufren enfermedades autoinmunes como el lupus y las mujeres con edades mayores que 35 años no pueden usar los anticonceptivos orales combinados.

Los dispositivos intrauterinos y los implantes que solamente contienen progestinas pueden resultar en una hemorragia uterina disfuncional.

Las píldoras que solamente contienen progestina pueden provocar patrones de hemorragia irregular, manchas o amenorrea. También aumenta el riesgo de desarrollar embarazos ectópicos. La ganancia de peso y las reducciones

en la densidad de la masa ósea son otros efectos secundarios.
Los anillos vaginales pueden provocar vaginitis, leucorrea o expulsión.

Hace algunos años, se generaron ratones con deficiencias en el PRLR (Genes Dev. 11:167-178, 1997). De forma interesante, los ratones hembra con deficiencias en el PRLR son completamente estériles, pero no los machos. Los ratones hembra PRLR^{-/-} presentaron una interrupción en el desarrollo de los oocitos inmediatamente después de la fertilización, es decir, se interrumpió el desarrollo previo a la implantación. Tan solo unos pocos oocitos alcanzaron la etapa del blastocisto y fueron incapaces de implantarse en los ratones hembra mutantes, pero se desarrollaron hasta producir embriones normales en las madres adoptivas salvajes después de trasplantarlos en madres de tipo silvestre foster. Fue posible rescatar el fenotipo de infertilidad de los ratones con deficiencias en el PRLR hasta la etapa media del embarazo por medio de un tratamiento suplementario con progesterona. Evidentemente, la señalización mediada por el PRLR tiene una función importante en el mantenimiento y la función del cuerpo lúteo, que produce la progesterona que es necesaria para permitir y mantener el embarazo. Además, los ratones hembra, pero no los machos, con deficiencias en el PRLR presentaron una reducción en el peso corporal asociada a una reducción en la masa de grasa abdominal y en los niveles de leptina.

Hasta el momento, se desconoce una mutación de inactivación del PRLR humano, por lo que se desconoce la función precisa de la señalización mediada por el PRLR en la fertilidad del ser humano. Sin embargo, hay evidencias crecientes de que, también en los seres humanos, es necesario un nivel mínimo de prolactina para que haya un embarazo exitoso. Se trataron pacientes que padecían infertilidad primaria debida a una insuficiencia hiperprolactinémica en el cuerpo lúteo con bromocriptina. En algunos casos, los niveles de prolactina fueron excesivos, por lo que reaparecieron las fases lúteas acortadas (Bohnet HG y col. en Lisuride and other dopamine agonists, editado por D.B. Calne y col., Raven Press, Nueva York, 1983). A partir de estos datos, se concluyó que los estados hiperprolactinémicos e hipoprolactinémicos interfieren de manera negativa con la fertilidad masculina. Esto puede explicarse a través de la interacción entre la PRL y su receptor. En el caso de los niveles bajos de prolactina, no hay una activación suficiente del receptor, mientras que en el caso de la hiperprolactinemia, tampoco hay una activación suficiente del receptor, ya que todos los receptores están bloqueados por una molécula de prolactina y ya no pueden dimerizarse. En otras palabras, la respuesta a la dosis para la prolactina tiene forma de campana, y solamente se alcanza una activación óptima del receptor con un intervalo determinado de concentraciones. Un segundo estudio generó evidencias de que la ausencia de expresión de prolactina en el endometrio en los pacientes da como resultado la imposibilidad de que haya una implantación temprana (Human Reprod. 19:1911-1916, 2004). Además, se ha demostrado que, *ex vivo*, la prolactina puede prevenir la apoptosis de células de la granulosa humana en cultivo, por lo que mantiene la función temprana del cuerpo lúteo, lo cual se demostró en ratones con deficiencias en el PRLR (Human Reprod. 18:2672-2677, 2003).

Para ensayar la eficiencia anticonceptiva de los anticuerpos neutralizantes del PRLR, a los ratones se les aplicaron anticuerpos específicos contra el PRLR y no específicos y se cruzaron con los machos como se describe en el ejemplo 11. Los parámetros analizados fueron el número de camadas por grupo de tratamiento y el tamaño de camada por animal. El experimento presentado en la figura 11 demuestra que el tratamiento con el anticuerpo neutralizador de la presente invención permitió prevenir por completo el embarazo en los ratones en una concentración de 30 mg/kg de peso corporal.

En comparación con las aproximaciones convencionales mencionadas anteriormente, la anticoncepción femenina con anticuerpos neutralizantes del PRLR tiene diversas ventajas:

- los anticuerpos pueden usarse en las mujeres fumadoras, con sobrepeso y de mayor edad, así como en las mujeres que sufren lupus eritematoso (los anticuerpos contra el PRLR también podrían ser beneficiosos para el tratamiento del lupus y para reducir la grasa abdominal, ya que los ratones con deficiencias en el PRLR presentan menos grasa abdominal);
- los anticuerpos contra el PRLR no elevan el riesgo de VTE (tromboembolia venosa);
- en contraste con los estrógenos y las progestinas que se usan en la anticoncepción oral combinada, la neutralización de la señalización mediada por el PRLR da como resultado la inhibición de la proliferación de las células del epitelio mamario, y en contraste con los abordajes hormonales para controlar la fertilidad, incluso puede proporcionarles protección a los usuarios con cáncer de mama.

También se desvela el uso de los anticuerpos neutralizantes del PRLR y de sus fragmentos de unión al antígeno para proporcionar una anticoncepción femenina con efectos secundarios reducidos en comparación con los tratamientos convencionales.

También se desvela el uso del anticuerpo y de los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención para proporcionar una anticoncepción femenina con secundarios reducidos en comparación con los tratamientos convencionales.

Enfermedad mamaria benigna y mastalgia

La enfermedad mamaria benigna abarca una diversidad de síntomas, tales como la enfermedad fiboquística mamaria, el fibroadenoma, la mastalgia y los macroquistes. Un 30 - 50 % de las mujeres premenopáusicas padecen la enfermedad fiboquística mamaria (Epidemiol. Rev. 19:310-327, 1997). Dependiendo de la edad de la mujer, la

enfermedad mamaria benigna puede presentar fenotipos diferentes (J. Mammal Gland Biol. Neoplasia 10:325-335, 2005): durante las primeras fases de la reproducción (15 - 25 años), cuando ocurre el desarrollo lobular en la mama normal, la enfermedad mamaria benigna da como resultado fibroadenomas. Se observan fibroadenomas gigantes individuales y también adenomas múltiples. Estos fibroadenomas están compuestos por células del estroma y del epitelio y surgen de los lóbulos. En la fase reproductiva madura (25 - 40 años), la mama pasa por cambios cíclicos durante cada ciclo menstrual. Las mujeres enfermas presentan mastalgia cíclica y varios nódulos en sus mamas. Más tarde (35 - 55 años de edad), la mama normal involuciona mientras que en la mama enferma se observan macroquistes e hiperplasia epitelial, con atipia o sin ella. Las formas de la enfermedad mamaria benigna que están acompañadas por una proliferación aumentada de las células epiteliales se caracterizan por un mayor riesgo de desarrollar carcinomas mamarios. Este riesgo puede ser de hasta un 11 % si hay atipias celulares presentes en la fracción de las células en proliferación (Zentralbl Gynäkol 119:54-58,1997). Un 25 % de las mujeres con edades de 60 - 80 años también padecen la enfermedad mamaria benigna, frecuentemente la terapia de reemplazo del estrógeno o la adiposidad son las razones de la persistencia de la enfermedad mamaria benigna después de la menopausia (Am. J. Obstet. Gynecol. 154:161-179, 1986).

La patofisiología de la enfermedad fibroquística mamaria está determinada por la predominancia del estrógeno y la deficiencia de progesterona, lo que da como resultado una hiperproliferación en los tejidos conectivos (una fibrosis), a lo que sigue una proliferación facultativa de las células epiteliales. Como ya se mencionó, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama es elevado en los pacientes que presentan una proliferación aumentada de las células epiteliales en los focos fibroquísticos. La enfermedad fibroquística mamaria se caracteriza por dolor y sensibilidad en las mamas. El 70 % de los pacientes que sufren la enfermedad fibroquística mamaria también sufren insuficiencias en el cuerpo lúteo o anovulación (Am. J. Obstet. 154:161-179,1986). Las insuficiencias en el cuerpo lúteo dan como resultado los niveles reducidos de progesterona y la predominancia del estrógeno.

La mastalgia (el dolor en las mamas) afecta a aproximadamente el 70 % de las mujeres en algún momento de su vida reproductiva. El dolor en las mamas puede estar asociado o no a otros criterios del síndrome premenstrual. Se ha demostrado que las mujeres que sufren mastalgia responden con una liberación excesiva de prolactina después de la estimulación del eje del hipotálamo y la pituitaria (Clin. Endocrinol. 23:699-704,1985).

Las terapias convencionales para la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia son:

1) Bromocriptina

Como agonista de la dopamina la bromocriptina solamente bloquea la síntesis de prolactina en la pituitaria, pero no la síntesis local de prolactina en las células del epitelio mamario. Por lo tanto solamente es eficaz en aquellas formas de la mastalgia y la enfermedad mamaria benigna que se deben a niveles elevados de prolactina a nivel sistémico. Los efectos secundarios más importantes de la bromocriptina son:

Náuseas, vómitos, edema, hipotensión, mareos, pérdida de cabello, cefaleas y alucinaciones.

2) Danazol

El danazol es una progestina androgénica que a través de su actividad antigonadotrófica, contrarresta la predominancia del estrógeno que se observa en la enfermedad mamaria benigna. Sus efectos secundarios más importantes son: irregularidades menstruales, depresión, acné, hirsutismo, tono grave en la voz y sofocos, así como la ganancia de peso.

3) Tamoxifeno

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno que presenta actividad antiestrogénica en las mamas y actividad estrogénica en el útero. Sus efectos secundarios más importantes son:

síntomas posmenopáusicos como la pérdida ósea y sofocos, los quistes ováricos y el carcinoma endometrial.

4) Progestinas

Las progestinas inhiben la enfermedad mamaria benigna a través de la supresión del eje de la pituitaria y las gónadas, la inhibición de la ovulación y la eliminación del estrógeno. La eliminación del estrógeno da como resultado síntomas menopáusicos como la pérdida de hueso y sofocos.

5) Dosis reducidas de anticonceptivos orales combinados

Este tratamiento no está indicado para las mujeres con edades superiores a 35 años, para las mujeres fumadoras o para los pacientes diabéticos y con sobrepeso.

En general, se ha descubierto que los niveles de prolactina están aumentados en un tercio de las mujeres que sufren la enfermedad mamaria benigna. Como los estrógenos incrementan la secreción de prolactina en la pituitaria, se cree que el aumento en los niveles de prolactina en el suero es una consecuencia de la predominancia de los estrógenos en esta enfermedad. Se ha informado que frecuentemente hay una mutación de activación del PRLR en las mujeres que sufren múltiples adenomas de mama, lo que es similar a un subtipo de la enfermedad fibroquística

mamaria (Paul Kelly, Breast Congress, Turín, 2007, y Proc. Natl. Acad. Sci. 105:14533-14538; 2008).

La enfermedad mamaria benigna, la mastalgia y la tensión mamaria premenstrual tienen un mecanismo patofisiológico en común: la señalización aumentada de la prolactina. La señalización aumentada de la prolactina puede ser la consecuencia de:

- 5 ▪ hiperprolactinemia sistémica (debida a un adenoma en la pituitaria),
- hiperprolactinemia local (debida a la síntesis de prolactina en las células en proliferación en el epitelio de la glándula mamaria). La hiperprolactinemia local no se traduce en niveles elevados de prolactina en la sangre.
- señalización constitutivamente activa del PRLR en presencia de niveles normales de prolactina (debida a una mutación de activación del PRLR).

- 10 Como determinadas formas de la enfermedad mamaria benigna pueden dar lugar a un cáncer de mama, hay una necesidad médica relacionada con el tratamiento de esta enfermedad.

Para demostrar la eficiencia de los anticuerpos neutralizantes del PRLR en un modelo preclínico de la enfermedad mamaria benigna, se empleó un modelo de la hiperprolactinemia sistémica basado en ratones. Se sometieron ratones Balb/c adultos a isoinjertos de pituitaria bajo la cápsula del riñón como se describe en el ejemplo 16 (en: Methods in Mammal Gland Biology and Breast Cancer Research, 101-107,2000). La hiperprolactinemia sistémica provocó una proliferación aumentada de las células epiteliales en la glándula mamaria y estimuló las ramificaciones laterales y el desarrollo de lóbulos alveolares, en comparación con los ratones control vírgenes sin tratar. En las formas más severas de las enfermedades fibroquísticas mamarias humanas caracterizadas por un riesgo incrementado de un desarrollo canceroso, se observa una proliferación aumentada de las células epiteliales. Como se describe en el ejemplo 16, los anticuerpos neutralizantes del PRLR se evaluaron en este modelo en ratones Balb/c y se los comparó con los anticuerpos no específicos con respecto a su capacidad de:

- 20 ▪ bloquear las ramificaciones laterales y el desarrollo de lóbulos alveolares,
- inhibir la proliferación de las células del epitelio mamario,
- 25 ▪ inhibir la fosforilación de STAT5, un factor de transcripción que normalmente es activado y fosforilado después de la activación del PRLR.

Como se ilustra en las figuras 15A-C, los anticuerpos neutralizantes del PRLR bloquean todos los paradigmas de análisis mencionados anteriormente de una manera dependiente de la dosis.

También se desvela el uso de los anticuerpos neutralizantes del PRLR o de sus fragmentos de unión al antígeno en el tratamiento de la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

- 30 Otro aspecto de la presente invención es el uso de los anticuerpos o de los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención en el tratamiento de la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Inhibición de la lactancia

- 35 La prolactina es la hormona principal relacionada con la lactancia después del nacimiento del bebé. Esto se ve reflejado en el fenotipo de los ratones con deficiencias en el PRLR. Incluso los ratones heterocigotas presentan problemas severos en la lactancia, por lo que son completamente incapaces de amamantar su descendencia (Frontiers in Neuroendocrinology 22:140-145, 2001).

- 40 Las mujeres pueden verse obligadas a interrumpir la lactancia debido a muchas razones. Algunas de ellas incluyen los regímenes don drogas que podrían ser potencialmente peligrosas para el lactante, las infecciones serias (la mastitis, la nefritis), las hemorragias posparto profusas y las enfermedades maternas severas, por ejemplo, la diabetes, los carcinomas y la debilidad, o las enfermedades de los neonatos. En la actualidad, se usan agonistas del receptor de dopamina como la bromocriptina y lisurida para inhibir la lactancia después del nacimiento. Sin embargo, estos compuestos pueden provocar efectos secundarios severos, tales como náuseas, vómitos, edema, hipotensión, mareos, pérdida de cabello, cefaleas y alucinaciones. Además, los agonistas del receptor de dopamina no están indicados para las mujeres que sufren enfermedades cardiovasculares o hipertensión. Otra desventaja de la bromocriptina es su vida media breve, por lo cual es necesario ingerirla 4-6 veces al día durante un período de 14 días.

- 50 Para ensayar la eficiencia de los anticuerpos neutralizantes del el receptor de prolactina en ratones, se cruzaron ratones NMRI hembra con otros ratones macho. Después del nacimiento, se ajustó el tamaño de la camada en 8 animales y se trataron las hembras con anticuerpos específicos contra el PRLR y con anticuerpos no específicos, tal como se describe en el ejemplo 15. Como medida de la capacidad de lactancia materna, se monitoreó diariamente el peso de la descendencia. Los parámetros analizados se describen en detalle en el ejemplo 15, y los resultados se ilustran en las figuras 14A-D. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR provocan una inhibición de la lactancia dependiente de la dosis y resultan en una involución de la glándula mamaria y en una producción reducida de proteínas de la leche.

También se desvela el uso de los anticuerpos neutralizantes del PRLR en la inhibición de la lactancia. Otro objeto de la presente invención es el uso del anticuerpo 006-H08 y de los fragmentos de unión al antígeno que se describen

en la presente invención en la inhibición de la lactancia.

Hiperplasia prostática benigna

La hiperplasia prostática benigna (BPH) es la cuarta afección de la salud más prevalente en los hombres de edad. El agrandamiento de la próstata es una afección progresiva que afecta a más del 50 % de los hombres de edad ≥ 50 años. La BPH se caracteriza por la hiperplasia del estroma y las células epiteliales de la próstata, lo que resulta en la formación de grandes nódulos discretos en la región periuretral de la próstata, que comprime el canal uretral. Por consiguiente, la interrupción del flujo de orina es una consecuencia importante de la BPH.

Las terapias convencionales para la BPH abarcan:

a) antagonistas del receptor adrenérgico $\alpha 1$ (por ejemplo tamsulosina, alfuzosina, terazosina, doxazosina) alivian los síntomas de la BPH en el tracto urinario inferior. Disminuyen las obstrucciones a la salida de la vejiga al bloquear la estimulación del músculo liso de la próstata mediada por los receptores alfa. Los efectos secundarios más importantes incluyen efectos adversos relacionados con la vasodilatación, mareos e insuficiencias en la eyaculación.

b) inhibidores de la 5α -reductasa (por ejemplo, finasterida)
los inhibidores de la 5α -reductasa previenen la formación de dihidrotestosterona, la forma activa de la testosterona en la próstata, que es responsable del agrandamiento de la próstata. Los efectos secundarios más importantes incluyen las disfunciones sexuales, tales como los trastornos eréctiles y la libido disminuida.

c) resección transuretral de la próstata (TURP)
Este tratamiento quirúrgico está asociado a una morbilidad elevada. Los efectos secundarios incluyen hemorragias, incontinencia, formación de obstrucciones, pérdida de eyaculación y perforaciones en la vejiga.

d) colocación de endoprótesis en la próstata.
Se inserta una endoprótesis en la parte prostática de la uretra para garantizar un flujo apropiado de orina. Los efectos secundarios más importantes son incrustaciones, infecciones en el tracto urinario y la migración de la endoprótesis. Además, es necesario retirar las endoprótesis antes de realizar cualquier manipulación transuretral.

Como se describió para la glándula mamaria, la PRL y el PRLR actúan en una vía autocrina/paracrina (J. Clin. Invest. 99:618 pp. 1997) en la próstata.

Los estudios clínicos demuestran que la hiperprolactinemia (y la agromegalia) está asociada al agrandamiento de la próstata y a la acumulación de células inflamadas en el estroma. La hormona de crecimiento humana puede unirse al PRLR humano en presencia de cinc, con lo que podría explicarse por qué la acromegalia puede dar como resultado una hiperplasia prostática benigna. Los niveles de PRL en el suero frecuentemente son elevados en los pacientes con BPH.

Los animales transgénicos que sobreexpresan el gen de la PRL de manera ubicua desarrollan una hiperplasia severa en el estroma de la próstata, lo que refleja que la PRL es un factor patofisiológico importante para el desarrollo de la hiperplasia prostática (Endocrinology 138:4410 pp. 1997). Además, la sobreexpresión local de la prolactina en los ratones transgénicos bajo el control del promotor de la probasina específico de la próstata da como resultado una expansión del estroma, una acumulación de células inflamatorias y una displasia epitelial focal, que son las características básicas de la BPH en los seres humanos (Endocrinology 144:2269 pp. 2003).

El PRLR se expresa altamente en la glándula prostática (ejemplo 3, figura 3). Se observaron variaciones en la expresión de las proteínas del PRLR en tejido de próstata de rata después de eliminar las hormonas y aplicar un tratamiento hormonal (ejemplo 4, figura 4). Además del PRLR, en las células de la próstata también se expresa la prolactina.

Como se describe en el ejemplo 17, a ratones Balb/c macho se les aplicaron isoinjertos de pituitaria bajo la cápsula del riñón y desarrollaron una hiperplasia prostática benigna. En este modelo se evaluó el efecto de los anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina y de los anticuerpos no específicos sobre la hiperplasia prostática benigna. Los paradigmas analizados se describen en el ejemplo 17. Como se ilustra en la figura 16, los anticuerpos neutralizantes del PRLR inhiben el crecimiento benigno de la próstata, por lo que son apropiados para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

También se desvela el uso de los anticuerpos neutralizantes del PRLR o de sus fragmentos de unión al antígeno en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del anticuerpo o de los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención en el tratamiento de hiperplasia prostática benigna.

Pérdida de cabello hiperprolactinéica

El tratamiento de la pérdida de cabello aún es una necesidad insatisfecha. El crecimiento del cabello en el cuero cabelludo ocurre en ciclos: la fase anagénica se caracteriza por un crecimiento activo del cabello, la fase catagénica se caracteriza por una involución y es seguida por la fase telogénica (de reposo). La fase exogénica (la liberación del cabello muerto) coincide con el final de la fase telogénica. La pérdida de cabello puede ser la consecuencia del crecimiento alterado del cabello en cualquier fase.

La pérdida de cabello telogénica puede tener diversos desencadenantes (el estrés fisiológico y emocional, las afecciones médicas, las deficiencias de hierro y de cinc). Vale destacar que, en sus primeras etapas, la alopecia androgénica se caracteriza por una pérdida de cabello telogénica (Cleveland clinic journal of medicine 2009; 76:361-367). La pérdida de cabello anagénica frecuentemente es la consecuencia de la radiación o de la quimioterapia.

Para el tratamiento de la pérdida de cabello androgénica, suele usarse minoxidil y finasteride. Para la alopecia areata, suelen usarse glucocorticoides. En general, todos estos tratamientos tienen efectos secundarios (finasteride: pérdida de libido e impotencia en los hombres, glucocorticoides: diabetes, ganancia de peso, osteoporosis), por lo que todavía no ha sido posible solucionar completamente el problema de la pérdida de cabello.

Se han realizado experimentos de afeitado en roedores adultos para analizar el efecto de los compuestos sobre la pérdida de cabello, mediante el uso del crecimiento de nuevo cabello en el área afeitada como paradigma de lectura (British Journal of dermatology 2008; 159:300-305). El afeitado de los animales adultos (cuyo cabello suele hallarse en la fase telogénica) induce la fase anagénica, que se caracteriza por el crecimiento del cabello.

En los experimentos que se describen en el ejemplo 17 (hiperplasia prostática benigna), se afeitaron animales que habían recibido isoinjertos de pituitaria. Durante estos experimentos, inesperadamente se descubrió que los animales que habían recibido isoinjertos de pituitaria presentaban una interrupción severa en el crecimiento de nuevo cabello en el área afeitada. El tratamiento con los anticuerpos neutralizantes del PRLR estimuló el crecimiento del cabello, lo cual no ocurrió con los anticuerpos no específicos (figura 17). Esta observación demuestra que en la pérdida de cabello hay una señalización elevada mediada por el receptor de prolactina. Para analizar esto con mayor detalle, se realizaron experimentos de afeitado adicionales, análogos a experimentos que habían sido descritos anteriormente (British Journal of dermatology 2008; 159:300-305). Estos experimentos de afeitado adicionales se describen en el ejemplo 18. Los experimentos demuestran que los anticuerpos neutralizantes del PRLR estimulan el crecimiento del cabello en los ratones macho y hembra híper y normoprolactinémicos.

Los anticuerpos de la presente invención solucionan este problema, ya que constituyen nuevos tratamientos para la pérdida de cabello híper y normoprolactinémica en mujeres y hombres.

También se desvela emplear anticuerpos neutralizantes del PRLR o de sus fragmentos de unión al antígeno para el tratamiento o la prevención de pérdida de cabello híper y normoprolactinémica.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del anticuerpo o de los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención para el tratamiento o la prevención de la pérdida de cabello hiperprolactinémica.

Terapia hormonal combinada

Para el tratamiento de los sofocos en las mujeres posmenopáusicas que aún tienen útero, se usaron combinaciones de estrógeno (estradiol o estrógenos equinos conjugados = CEE) y progestinas (por ejemplo acetato de medroxiprogesterona (MPA), progesterona, drospirenona, levonorgestrel). Es necesario agregar progestinas para inhibir la proliferación de las células del epitelio del útero activada por el estradiol. Sin embargo, la adición de las progestinas incrementa la proliferación de las células del epitelio mamario. Debido a que tanto las células del epitelio mamario normal como las células del epitelio mamario canceroso responden con proliferación ante un tratamiento con estrógeno y progestina, se estableció que el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama aumentaba después de un tratamiento con CEE más MPA (JAMA 233:321-333;2002).

Cuando se los administra mensualmente o bimestralmente a mujeres que están siendo sometidas a una terapia hormonal combinada, los anticuerpos neutralizantes del PRLR inhiben la proliferación de las células del epitelio mamario.

Como se describe en el ejemplo 19, se empleó un modelo en ratón que había sido desarrollado anteriormente para realizar el análisis cuantitativo de los efectos de la progestina en el útero y en las mamas (Endocrinology 149:3952-3959,2008). Los ratones fueron ovariectomizados y tratados 14 días después con el vehículo o con 100 ng de estradiol más 100 mg/kg de progesterona durante tres semanas, con el objeto de imitar la terapia de reemplazo de hormonas. Los animales fueron tratados una vez por semana con anticuerpos específicos contra el PRLR (10 mg/kg o 30 mg/kg) o con anticuerpos no específicos (30 mg/kg). Se analizaron los efectos de los anticuerpos neutralizantes del PRLR sobre la actividad de proliferación en las mamas de los ratones sometidos a la terapia hormonal combinada.

Los anticuerpos de la presente invención solucionan el problema del tratamiento de la proliferación aumentada de las células del epitelio mamario que se observa al aplicar una terapia hormonal combinada.

También se desvela el uso de los anticuerpos neutralizantes del PRLR o de sus fragmentos de unión al antígeno en una terapia hormonal combinada (es decir, una terapia de estrógeno + progestina) para inhibir la proliferación de las células del epitelio mamario.

También se desvela el uso del anticuerpo o de los fragmentos de unión al antígeno que se describen en la presente invención en una terapia hormonal combinada (es decir, una terapia de estrógeno + progestina) para inhibir la proliferación de las células del epitelio mamario.

Definiciones

El antígeno diana "PRLR" humano como se usa en el presente documento hace referencia a un polipéptido humano que tiene sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos en su dominio extracelular que los aminoácidos de las posiciones 1 a 210 de SEQ ID NO: 70 y las variantes alélicas y/o de separación naturales de la misma. El "ECD del PRLR", como se usa en el presente documento hace referencia a la porción extracelular del de PRLR que está representada por los aminoácidos mencionados anteriormente. Además, el PRLR humano diana también abarca las versiones mutadas del receptor, tales como la mutación de activación I146L, descrita por Paul Kelly (Proc Natl Acad Sci USA, 105 (38):14533-14538,2008; y una comunicación oral, Turín, 2007).

Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad de un anticuerpo terapéutico o profiláctico que sería apropiada para provocar el efecto o la respuesta terapéutica o profiláctica deseada, lo que incluye el alivio de algunos o la totalidad de los síntomas de la enfermedad o la reducción de la predisposición a la enfermedad, cuando se la administra de acuerdo con el régimen de tratamiento deseado.

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo "se une específicamente" a, "presenta especificidad" por o "reconoce específicamente" un antígeno (en este caso, el PRLR) cuando un anticuerpo tal es capaz de discriminar entre dicho antígeno y uno o más antígenos de referencia, ya que la especificidad de la unión no es una propiedad absoluta, sino relativa. En su forma más general (y cuando no se menciona una referencia definida), la "unión específica" hace referencia a la capacidad del anticuerpo de discriminar entre el antígeno de interés y un antígeno no relacionado, lo cual puede determinarse, por ejemplo, de acuerdo con uno de los procedimientos que se describen a continuación. Los procedimientos comprenden, pero no se limitan a las transferencias Western, las pruebas de ELISA, RIA, ECL e IRMA y los análisis de péptidos. Por ejemplo, puede realizarse un ensayo de ELISA convencional. La calificación puede llevarse a cabo mediante el desarrollo de color (por ejemplo, con un anticuerpo secundario con peroxidasa de rábano con picante y tetrametil benzidina con peróxido de hidrógeno). La reacción en determinadas pocillos se califica en función de la densidad óptica, por ejemplo, a 450 nm. El valor de fondo típico (que equivale a la reacción negativa) puede ser de 0,1 OD. Una reacción positiva típica puede ser de 1 OD. Esto implica que la diferencia entre el positivo y el negativo puede ser de más de 10 veces. Típicamente, la determinación de la especificidad de la unión se efectúa usando no solamente un antígeno de referencia, sino más bien un conjunto de aproximadamente tres a cinco antígenos no relacionados, tales como la leche en polvo, la BSA, la transferrina o semejantes. Sin embargo, la "unión específica" también puede hacer referencia a la capacidad de un anticuerpo de discriminar entre el antígeno diana y uno o más antígenos relacionados estrechamente, los cuales se usan como puntos de referencia. Adicionalmente, la "unión específica" puede estar relacionada con la capacidad de un anticuerpo de discriminar entre distintas partes de su antígeno diana, por ejemplo, distintos dominios, subdominios o regiones del PRLR, tales como los epítopos en la región del extremo N o el extremo C del ECD del PRLR, o entre uno o más restos de aminoácidos o extensiones de restos de aminoácidos fundamentales del ECD del PRLR.

La K_D de la "afinidad" o de la "afinidad de unión" frecuentemente se determina midiendo la constante de asociación en equilibrio (k_a) y la constante de disociación en equilibrio (k_d) y calculando el cociente entre la k_d y la k_a ($K_D = k_d/k_a$). Los términos "inmunoespecífico" y "caracterizado por una unión específica" denotan que el anticuerpo se une al PRLR o a su ECD con una K_D de afinidad menor o igual que 10^{-6} M (una afinidad monovalente). El término "afinidad elevada" denota que la K_D de afinidad con la que se une el anticuerpo al PRLR o a su ECD es menor o igual que 10^{-7} M (una afinidad monovalente). El anticuerpo puede presentar una afinidad sustancialmente mayor por el antígeno diana que por otras moléculas no relacionadas. El anticuerpo también puede presentar una afinidad sustancialmente mayor por el antígeno diana que por sus homólogos, por ejemplo, una afinidad relativa al menos 1,5 veces, 2 veces, 5 veces 10 veces, 100 veces, 10^3 veces, 10^4 veces, 10^5 veces, 10^6 veces mayor por el antígeno diana, o incluso mayor. Estas afinidades pueden ser determinadas con facilidad usando técnicas convencionales, tales como la diálisis en equilibrio, con el instrumento BIAcore 2000, de acuerdo con los procedimientos generales provistos por el fabricante, con un radioinmunoensayo, usando un antígeno diana radiomarcado, o con otro procedimiento conocido por los expertos en la materia. Los datos de la afinidad pueden analizarse, por ejemplo, con el procedimiento de Scatchard y col., Ann N.Y. Acad. Sci., 51:660 (1949).

Como se usa en el presente documento, la frase "los anticuerpos antagonizan la señalización mediada por la prolactina" hace referencia a un bloqueo de la activación del receptor de prolactina por los anticuerpos de la presente invención, lo que da como resultado una inhibición completa de la señalización mediada por el receptor de prolactina.

Como se usa en el presente documento, la frase "los anticuerpos compiten por la unión" hace referencia a una competición de un anticuerpo con un segundo anticuerpo, o con más anticuerpos, por la unión al receptor de prolactina.

El término "anticuerpo" se usa en su sentido más amplio e incluye los anticuerpos completamente ensamblados, los anti-cuerpos monoclonales, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, los anticuerpos biespecíficos), los fragmentos de anticuerpos que pueden unirse al antígeno (por ejemplo, los fragmentos Fab', F'(ab)2 o Fv, los anticuerpos de cadena simple, los diacuerpos), los cuerpos de camello y los

péptidos recombinantes que abarcan los anteriores, con la condición de que presenten la actividad biológica deseada. Los anticuerpos pueden presentar distintos dominios constantes (dominios Fc) en su cadena pesada, que preferentemente derivan de los isotipos IgG1, IgG2 o IgG4 (véase la descripción más adelante). Pueden introducirse mutaciones para modificar las funciones efectoras. Se han identificado restos de aminoácidos en el dominio Fc que cumplen una función dominante en las interacciones entre la proteína complementaria C1q y los receptores Fc, y se han descrito mutaciones que influyen en las funciones efectoras (para hallar una revisión, véase Labrijn y col., *Current opinion in Immunology* 20:479-485, 2008). En particular, es posible realizar la aglicosilación de IgG1 por medio de una mutación de asparagina en alanina o de asparagina en glutamina en el aminoácido en la posición 297. Se ha informado que esta mutación anula la citotoxicidad mediada por células (ADCC) derivada del anticuerpo (Sazinsky y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 105 (51): 20169, 2008; Simmons y col., *J. of Immunological Methods* 263:133-147, 2002). El reemplazo de lisina por alanina en la posición 322 da como resultado una reducción en la ADCC y la remoción de la citotoxicidad derivada del complemento (CDC), mientras que el reemplazo simultáneo de dos leucinas en las posiciones 234 y 235 por alaninas permite evitar la ADCC y la CDC [Hezareh y col., *J. of Virology*, 75 (24):12161-12168, 2001]. Con el objeto de aplicar isotipos IgG4 como agentes terapéuticos bivalentes in vivo que retengan la avidéz, podrá introducirse una modificación en forma de un intercambio de serina por prolina en la "región de la bisagra principal" (Schuurman, J. y col. *Immunology* 97:693-698, 1999). La tendencia de las moléculas de IgG2 humanas a formar dímeros covalentes heterogéneos puede evitarse cambiando una de las cisteínas en las posiciones 127, 232 y 233 por serina (Allen y col., *Biochemistry*, 2009, 48 (17), pp. 3755-3766). Un formato alternativo con una función efectora reducida puede ser el formato IgG2m4, que deriva de una IgG2 que contiene cuatro cambios por restos de aminoácidos específicos de la IgG4 (An y col., *mAbs* 1(6), 2009). Es posible producir fragmentos de anticuerpos con técnicas de ADN recombinante o mediante la escisión enzimática o química de los anticuerpos intactos, lo cual se describirá con mayor detalle más adelante. Los ejemplos no limitativos de anticuerpos monoclonales incluyen los anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados y humanos, así como las inmunoglobulinas humanas modificadas, las proteínas de fusión quiméricas que tienen secuencias derivadas de inmunoglobulinas, las muteínas o los derivados de éstas, cada uno de los cuales se describirá con mayor detalle más adelante. También se contemplan los multímeros o los agregados de moléculas intactas y de fragmentos de éstas, incluyendo los anticuerpos modificados por medios químicos.

El término "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, hace referencia a un anticuerpo que se obtiene de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, una población de anticuerpos individuales que son idénticos, excepto por las posibles mutaciones naturales que pudiera haber presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos y están dirigidos contra un solo sitio antigénico. Además, en contraste con las preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales), que típicamente incluyen distintos anticuerpos dirigidos contra determinantes (epítomos) diferentes, cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un solo determinante en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque son sintetizados en un cultivo homogéneo, es decir, no están contaminados con otras inmunoglobulinas, que podrían tener especificidades y características diferentes.

El adjetivo "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo: se lo ha obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos. No restringe la producción del anticuerpo a un procedimiento particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que pueden usarse pueden elaborarse con el procedimiento de los hibridomas, que fue descrito por primera vez por Kohler y col., *Nature*, 256:495, 1975, o pueden elaborarse con procedimientos de ADN recombinante (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU N.º 4816567). Los "anticuerpos monoclonales" también pueden ser, por ejemplo, anticuerpos recombinantes, quiméricos, humanizados o humanos modificados, así como fragmentos de anticuerpos.

Una "inmunoglobulina" o un "anticuerpo nativo" hacen referencia a una glicoproteína tetramérica. En una inmunoglobulina natural, cada tetrámero está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, donde cada par tiene una cadena "ligera" (de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (de aproximadamente 50-70 kDa). La porción del extremo amino de cada cadena incluye una región "variable" de aproximadamente entre 100 y 110 aminoácidos, o más, que es la responsable primaria del reconocimiento del antígeno. La porción del extremo carboxilo de cada cadena define una región constante que es la responsable primaria de la función efectora. Las inmunoglobulinas pueden separarse en distintas clases en función de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas. Las cadenas pesadas se clasifican como mu (μ), delta (Δ), gamma (γ), alfa (α) y épsilon (ϵ) y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Además, varias de éstas pueden ser divididas en subclases o isotipos, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Los distintos isotipos pueden tener funciones efectoras diferentes; por ejemplo, los isotipos IgG1 e IgG3 frecuentemente presentan actividad de ADCC. Las cadenas ligeras humanas se clasifican como cadenas ligeras kappa (κ) y lambda (λ). Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes están unidas por una región "J", de aproximadamente 12 aminoácidos o más, donde la cadena pesada también incluye una región "D" de aproximadamente 10 aminoácidos o más. Véase en general *Fundamental Immunology*, capítulo 7 (Paul, W., editor, 2ª edición, Raven Press, N.Y. (1989)).

Un "fragmento funcional" o un "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo/una inmunoglobulina se definen en el presente documento como un fragmento de anticuerpo/inmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que retiene la región de unión al antígeno. La "región de unión al antígeno" de un anticuerpo típicamente se halla en una o más de las regiones hipervariables del anticuerpo, es decir, las regiones CDR 1, 2 y/o 3. Sin embargo,

las regiones variables "del marco" también pueden cumplir una función importante en la unión al antígeno, por ejemplo, al proporcionar un andamiaje para las CDR. Preferentemente, la "región de unión al antígeno" comprende al menos los restos de aminoácidos 4 a 103 de la cadena ligera variable (VL) y los restos de aminoácidos 5 a 109 de la cadena pesada variable (VH), más preferentemente los restos de aminoácidos 3 a 107 de la VL y los restos de aminoácidos 4 a 111 de la VH, y en particular, particularmente las cadenas VL y VH completas [los aminoácidos en las posiciones 1-109 de la VL y en las posiciones 1-113 de la VH; la numeración de las posiciones de los aminoácidos se realiza de acuerdo con la base de datos de Kabat (Johnson y Wu, *Nucleic Acids Res.*, 2000, 28, 214-218)]. Una clase preferida de inmunoglobulinas que pueden usarse en la presente invención es la de la IgG.

El término "región hipervariable" hace referencia a los restos de aminoácidos de los dominios variables VH y VL de un anticuerpo o de un fragmento funcional de un anticuerpo que son responsables de la unión al antígeno. La región hipervariable comprende los restos de aminoácidos de la "región de determinación de la complementariedad" o CDR [es decir, los restos 24-34 (LCDR1), 50- 56 (LCDR2) y 88-97 (LCDR3) en el dominio variable de la cadena ligera y los restos 29-36 (HCDR1), 48-66 (HCDR2) y 93-102 (HCDR3) en el dominio variable de la cadena pesada, como se ilustra en la figura 12] y/o los restos de un rizo hipervariable [es decir, los restos 26-32 (dentro de LCDR1), 50-52 (dentro de LCDR2) y 91-96 (dentro de LCDR3) en el dominio variable de la cadena ligera y los restos 26-32 (dentro de HCDR1), 53- 55 (dentro de HCDR2) y 96-101 (dentro de HCDR3) en el dominio variable de la cadena pesada, como se describe en Chotia y col., *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)].

Los ejemplos no limitativos de fragmentos de anticuerpos incluyen los fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv, los dominios de anticuerpos (dAb), los fragmentos de las regiones de determinación de la complementariedad (CDR), los anticuerpos de cadena simple (scFv), los fragmentos de anticuerpos de cadena simple, los diacuerpos, los triacuerpos, los tetracuerpos, los minicuerpos, los anticuerpos lineales (Zapata y col., *Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995)), los anticuerpos recombinantes quelantes, los tricuerpos, los bicuerpos, los intracuerpos, los nanocuerpos, los inmunofármacos modulares pequeños (SMIP), las proteínas de fusión de dominios de unión al antígeno con inmunoglobulinas, los anticuerpos camelizados, los anticuerpos que contienen VHH, las muteínas o los derivados de éstas y los polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferirle al polipéptido la capacidad de unirse de manera específica al antígeno, tal como una secuencia de la CDR, con la condición de que el anticuerpo retenga la actividad biológica deseada, así como los anticuerpos multiespecíficos que pueden formarse a partir de fragmentos de anticuerpos (C. A. K. Borrebaeck, editor (1995), *Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology)*, Oxford University Press; R. Kontermann & S. Duebel, editores (2001), *Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual)*, Springer Verlag). Ha de interpretarse que un anticuerpo que no es un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene todos los sitios de unión idénticos. Podrían diseñarse fragmentos F(ab')₂ o Fab para minimizar o eliminar por completo las interacciones intermoleculares mediadas por los enlaces disulfuro que pudieran aparecer entre los dominios C_{H1} y C_L. Mediante la digestión de los anticuerpos con papaína, se producen dos fragmentos de unión al antígeno idénticos, que se denominan fragmentos "Fab", cada uno de los cuales tiene un solo sitio de unión al antígeno, y un fragmento residual "Fc", cuyo nombre refleja su capacidad de cristalizarse con facilidad. El tratamiento con pepsina da como resultado un fragmento F(ab')₂ que tiene dos fragmentos "Fv". Un fragmento "Fv" es el fragmento mínimo de un anticuerpo que contiene un sitio completo para reconocer al antígeno y unirse a él. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de la cadena pesada y uno de la cadena ligera, asociados estrechamente a través de enlaces no covalentes. En esta configuración, las tres CDR de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión al antígeno en la superficie del dímero VH-VL. En conjunto, las seis CDR le confieren especificidad a la unión al antígeno del anticuerpo. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un fragmento Fv que comprenda tan solo tres CDR específicas para un antígeno) tendrá la capacidad de reconocer el antígeno y unirse a él.

Los fragmentos de anticuerpos "Fv de cadena simple", "sFv" o "scFv" comprenden los dominios de la VH y la VL del anticuerpo, donde estos dominios están presentes en una sola cadena polipeptídica.

Preferentemente, el polipéptido Fv también comprende un conector polipeptídico entre los dominios de la VH y la VL, que permite que el fragmento Fv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para hallar una revisión de los fragmentos sFv, véase Pluckthun en *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg y Moore, editores, Springer-Verlag, Nueva York, pp. 269-315 (1994).

El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab difieren de los fragmentos Fab' por la adición de unos pocos restos en el extremo carboxilo del dominio CH1 de la cadena pesada, incluyendo una o más cisteínas de la región de la bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación que se le da en el presente documento a aquellos fragmentos Fab' donde uno o más restos de cisteína de los dominios constantes contienen un grupo tiol libre. Los fragmentos de los anticuerpos F(ab')₂ fueron producidos originalmente como pares de fragmentos Fab' que tenían cisteínas entre ellos.

Los restos "del marco" o FR son aquellos restos del dominio variable que no son los restos de la región hipervariable.

La frase "región constante" hace referencia a la porción de la molécula del anticuerpo que confiere las funciones efectoras.

Los términos "muteína" o "variante" pueden usarse indistintamente y hacen referencia a la secuencia polipeptídica un anticuerpo que contiene al menos una sustitución, supresión o inserción de aminoácidos en la región variable o en una porción equivalente a la región variable, con la condición de que la muteína o la variante retengan la afinidad de unión o la actividad biológica deseada.

- 5 Las muteínas pueden ser sustancialmente homólogas o sustancialmente idénticas al anticuerpo progenitor.

El término "derivado" hace referencia a aquellos anticuerpos que han sido modificados por medios covalentes, por ejemplo, con procedimientos como la ubiquitinación, la conjugación con agentes terapéuticos o de diagnóstico, el marcado (por ejemplo, con radionucleidos o con diversas enzimas), la unión covalente de polímeros, tal como la pegilación (la derivatización con polietilenglicol), y la inserción o la sustitución de aminoácidos nativos por aminoácidos no naturales por medio de una síntesis química.

- 10 Un anticuerpo "humano" o un fragmento funcional de un anticuerpo humano se definen en el presente documento como un anticuerpo que no es quimérico o "humanizado" y que no proviene (por completo o en parte) de una especie no humana. Un anticuerpo humano o un fragmento funcional de un anticuerpo humano pueden derivar de un anticuerpo humano o pueden ser anticuerpos humanos sintéticos. Un "anticuerpo humano sintético" se define en el presente documento como un anticuerpo que tiene una secuencia que deriva por completo o en parte de secuencias sintéticas a través de procedimientos *in silico*, que se basan en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidos. El diseño *in silico* de la secuencia de un anticuerpo humano o de un fragmento de éste puede efectuarse, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias de anticuerpos humanos o de fragmentos de los mismos y concibiendo una secuencia polipeptídica mediante el uso de los datos obtenidos. Otro ejemplo de un anticuerpo humano o de un fragmento funcional de un anticuerpo humano es uno que es codificado por un ácido nucleico que ha sido aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, una biblioteca basada en anticuerpos tomados de una fuente humana natural). Los ejemplos de anticuerpos humanos incluyen los anticuerpos basados en n-CoDeR, que fueron descritos por Carlsson y Söderlind, Exp. Rev. Mol. Diagn. 1 (1), 102-108 (2001), y por Söderlin y col. Nat. Biotech. 18, 852-856 (2000), así como en la Patente de los EEUU N.º 6989250.

- 25 Un "anticuerpo humanizado" o un fragmento funcional de un anticuerpo humanizado se definen en el presente documento como un anticuerpo (i) que deriva de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que tiene un sistema inmune heterólogo), donde el anticuerpo está basado en la línea germinal humana, o (ii) que tiene CDR injertadas, donde las CDR del dominio variable son de origen no humano, mientras que uno o más de los marcos del dominio variable son de origen humano, así como el dominio constante (si lo hay).

- 30 La frase "anticuerpo quimérico", como se usa en el presente documento, hace referencia a un anticuerpo que contiene una secuencia que deriva de dos anticuerpos diferentes (véase, por ejemplo, la Patente de EEUU N.º 4816567), que típicamente se origina en distintas especies. Más típicamente, los anticuerpos quiméricos comprenden fragmentos de anticuerpos humanos y murinos, generalmente regiones constantes humanas y regiones variables de ratón.

Los anticuerpos "humanos modificados" se generan alterando la secuencia progenitora de acuerdo con los procedimientos que se detallan en Studnicka y col., Patente de los EEUU N.º 5766886, por ejemplo, como en los anticuerpos que se representan en SEQ ID NO: 58, 61, 64 y 67 y los que se describen en la solicitud de patente WO08/022295.

- 40 Un anticuerpo de la presente invención puede derivar de una biblioteca de genes de anticuerpos recombinantes. El desarrollo de tecnologías para preparar repertorios de genes de anticuerpos humanos recombinantes y para presentar los fragmentos de anticuerpos codificados en la superficie de bacteriófagos filamentosos ha permitido elaborar y seleccionar directamente anticuerpos humanos, lo cual también puede aplicarse a los anticuerpos humanizados, quiméricos o murinos o a las muteínas. Los anticuerpos que se elaboran con esta tecnología basada en fagos se producen como fragmentos de unión al antígeno, normalmente fragmentos Fv o Fab, en bacterias, por lo que carecen de funciones efectoras. Las funciones efectoras pueden introducirse con una de dos estrategias. Los fragmentos pueden modificarse para obtener anticuerpos completos, que pueden expresarse en células de mamíferos, o para obtener fragmentos de anticuerpos bispecíficos, que contienen un segundo sitio de unión para desencadenar una función efectora. Típicamente, el fragmento Fd (VH-CH1) y la cadena ligera (VL-CL) de los anticuerpos son clonados por separado por PCR y son recombinados de manera aleatoria en bibliotecas de combinación presentadas en fagos, en las que posteriormente puede realizarse la selección en función de la unión a un antígeno particular. Los fragmentos Fab se expresan en la superficie del fago, es decir, se unen físicamente a los genes que los codifican. Por consiguiente, la selección de los fragmentos Fab a través de la unión a los antígenos también permite seleccionar las secuencias que codifican los fragmentos Fab, que luego pueden amplificarse. Al realizarse diversos procedimientos de unión al antígeno y amplificación recurrente, un procedimiento que se conoce como análisis, se incrementa el nivel de los fragmentos Fab con especificidad por el antígeno, y finalmente se aísla.

Se ha desarrollado una diversidad de procedimientos para obtener anticuerpos humanos de bibliotecas de visualización de fagos. Estas bibliotecas pueden construirse en un solo marco maestro, en el cual pueden recombinarse diversas CDR formadas *in vivo* (es decir, no derivadas del ser humano), como se describe en

Carlsson y Söderlind, Exp. Rev. Mol. Diagn. 1 (1), 102-108 (2001), Söderlin y col. Nat. Biotech. 18, 852-856 (2000), y la Patente de EEUU N.º 6989250. Como alternativa, esta biblioteca de anticuerpos podrá basarse en secuencias de aminoácidos que hayan sido diseñadas *in silico* y que estén codificadas por ácidos nucleicos creados por medios sintéticos. El diseño *in silico* de la secuencia de un anticuerpo se efectúa, por ejemplo, analizando una base de datos de secuencias humanas y concibiendo una secuencia polipeptídica mediante el uso de los datos obtenidos. Se describen procedimientos para diseñar u obtener secuencias creadas *in silico*, por ejemplo, en Knappik y col., J. Mol. Biol. (2000) 296:57, Krebs y col., J. Immunol. Methods (2001) 254:67, y la Patente de los EEUU N.º 6300064. Para hallar una revisión de las técnicas de visualización de fosfos, véase WO08/022295 (Novartis).

Como alternativa, un anticuerpo de la presente invención puede provenir de animales. Este anticuerpo puede ser un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano modificado, como se resume en el documento WO08/022295 (Novartis). El anticuerpo puede provenir de animales transgénicos [véase también el documento WO08/022295 (Novartis)].

Como se las usa en el presente documento, las distintas “formas” de un antígeno, por ejemplo, el PRLR, se definen en el presente documento como las distintas moléculas proteicas que son el resultado de distintas modificaciones que ocurren durante la traducción y después de la traducción, tales como, sin limitaciones, las diferencias en la separación del transcrito primario del receptor de prolactina, las diferencias en la glicosilación y las diferencias en la escisión proteolítica posterior a la traducción.

Como se usa en el presente documento, el término “epítipo” incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse de manera específica a una inmunoglobulina o a un receptor en un linfocito T. Los determinantes epitópicos normalmente consisten en agrupamientos que presentan actividad química superficial, tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares, y frecuentemente tienen características específicas en su estructura tridimensional, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos “se unen al mismo epítipo” cuando se demuestra que un anticuerpo compite con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, que puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquiera de los procedimientos que son bien conocidos en la técnica, y cuando preferentemente los dos anticuerpos se unen a la totalidad de los aminoácidos del epítipo.

Los términos “anticuerpos maduros” y “fragmentos de unión al antígeno maduros”, por ejemplo, las variantes de los fragmentos Fab maduros, incluyen los derivados de un anticuerpo o de un fragmento de anticuerpo que presentan una unión más fuerte a un antígeno dado, tal como el dominio extracelular del PRLR, es decir, que se unen a él con una mayor afinidad. La maduración es el procedimiento en el que se identifica una pequeña cantidad de mutaciones dentro de las seis CDR de un anticuerpo o de un fragmento de anticuerpo que dan como resultado este aumento en la afinidad. El procedimiento de maduración es la combinación de procedimientos de biología molecular que permiten introducir mutaciones en el anticuerpo y analizar e identificar los miembros de unión mejorados.

Procedimientos terapéuticos

Los procedimientos terapéuticos comprenden administrarle al sujeto que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo contemplado en la presente invención. En el presente documento una “cantidad terapéuticamente eficaz” se define como una cantidad de un anticuerpo que es suficiente para bloquear la proliferación de las células positivas para el PRLR en el área tratada del sujeto, que puede administrarse como una sola dosis o de acuerdo con un régimen de múltiples dosis, por sí sola o en combinación con otros agentes. Esto puede dar como resultado el alivio de una condición adversa, pero la cantidad debe ser tolerable desde el punto de vista toxicológico. El sujeto puede ser un ser humano o un animal no humano (p. ej., un conejo, una rata, un ratón, un mono u otro primate de un orden inferior).

Los anticuerpos de la presente invención pueden usarse como herramienta terapéutica o de diagnóstico en una variedad de situaciones donde el PRLR se exprese en un nivel indeseablemente elevado. Los trastornos y las afecciones que son particularmente susceptibles al tratamiento con los anticuerpos de la presente invención son la endometriosis, la adenomiosis, la anticoncepción de la fertilidad femenina no hormonal, la enfermedad mamaria benigna y la mastalgia, la inhibición de la lactancia, la hiperplasia prostática benigna, los fibroides, la pérdida de cabello híper y normoprolactinémica. También se incluye el co-tratamiento en una terapia hormonal combinada, con el fin de inhibir la proliferación de las células del epitelio mamario.

Para tratar cualquiera de los trastornos anteriores, las composiciones farmacéuticas que han de usarse de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional, mediante el uso de uno o más vehículos o excipientes aceptables para aplicaciones fisiológicas. Un anticuerpo de la presente invención puede administrarse por cualquier medio apropiado, que puede variar en función del tipo de trastorno que se desea tratar. Las rutas de administración posibles incluyen las vías parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea), intrapulmonar e intranasal, y si resulta deseable para un tratamiento de inmunosupresión local, la administración intralesional. Además, un anticuerpo de la presente invención puede administrarse a través de una infusión en pulsos, por ejemplo, con dosis decrecientes del anticuerpo. Preferentemente, la dosis se administra por inyección, más preferentemente por inyección intravenosa o subcutánea, dependiendo en parte del carácter breve o crónico de la administración. La cantidad que ha de administrarse depende de una variedad de factores, tales como los síntomas clínicos, el peso del individuo y la

administración concurrente de otras drogas. Los expertos en la materia han de reconocer que la ruta de administración variará en función del trastorno o la afección que se desee tratar.

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido novedoso de acuerdo con la presente invención dependerá en gran medida de las características del paciente particular, de la ruta de administración y de la naturaleza del trastorno que se desee tratar. Pueden hallarse lineamientos generales, por ejemplo, en las publicaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización y en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, capítulos 27 y 28, pp. 484-528 (18ª edición, Alfonso R. Gennaro, editor, Easton, Pa.: Mack Pub. Co., 1990). Más específicamente, la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de factores como la toxicidad y la eficacia del medicamento. La toxicidad puede determinarse con procedimientos bien conocidos en la técnica, que pueden hallarse en las referencias anteriores. La eficacia puede determinarse empleando los mismos lineamientos, en conexión con los procedimientos que se describirán en los ejemplos más adelante.

Composiciones farmacéuticas y administración

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden comprender anticuerpos contra el PRLR, solos o en combinación con al menos un agente adicional, tal como un compuesto estabilizador, que pueden administrarse en cualquier vehículo farmacéutico estéril biocompatible, incluyendo, sin limitaciones, la solución salina, la dextrosa y el agua. Cualquiera de estas moléculas podrá administrarse a un paciente por sí sola o en combinación con otros agentes, drogas u hormonas, en composiciones farmacéuticas donde se la mezcla con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización de la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable es inerte desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención también se refiere a la administración de las composiciones farmacéuticas. Esta administración se efectúa por vía parenteral. Los procedimientos para efectuar la administración parenteral incluyen la administración tópica, intraarterial (directamente en el tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina o intranasal. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas podrán contener vehículos farmacéuticamente aceptables que comprendan excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos, con el fin de obtener preparaciones que puedan usarse en aplicaciones farmacéuticas. Pueden hallarse detalles adicionales sobre la formulación y la administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (editado por Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen las soluciones acuosas de los compuestos activos. Para la inyección, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones compatibles con aplicaciones fisiológicas, tales como la solución de Hank, la solución de Ringer o la solución salina tamponada de uso fisiológico. Las suspensiones acuosas inyectables podrán contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como la carboximetil celulosa de sodio, el sorbitol o el dextrano. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones oleosas inyectables apropiadas. Los solventes o los vehículos lipófilos apropiados incluyen los aceites grasos, tales como el aceite de sésamo, los ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como el oleato de etilo o los triglicéridos, o los liposomas. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes apropiados para incrementar la solubilidad de los compuestos, con el objeto de facilitar la preparación de soluciones altamente concentradas.

Para la administración tópica o nasal, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera particular que se desea atravesar. Estos penetrantes generalmente son conocidos en la técnica.

La administración parenteral también comprende procedimientos de administración parenteral que también incluyen la administración intraarterial, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina, vaginal o intranasal.

Kits

La presente invención también se refiere a lotes farmacéuticos y kits que comprenden uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones de la presente invención que se mencionaron anteriormente. En estos recipientes podrá haber una indicación donde se señale la aprobación de la manufactura, el uso y la comercialización del producto para la administración a los seres humanos por la agencia gubernamental correspondiente, responsable de la regulación de la manufactura, el uso y la comercialización de fármacos o productos biológicos.

En otra realización, los kits pueden contener secuencias de ADN que codifican los anticuerpos de la presente invención. Preferentemente, las secuencias de ADN que codifican estos anticuerpos se proporcionan en un plásmido apropiado para transfectar y expresar en una célula hospedadora. El plásmido puede contener un promotor (frecuentemente un promotor inducible) para regular la expresión del ADN en la célula hospedadora. El plásmido también puede contener sitios de restricción para facilitar la inserción de otras secuencias de ADN en el plásmido, con el propósito de producir diversos anticuerpos. Los plásmidos también pueden contener otros elementos para facilitar la clonación y la expresión de las proteínas codificadas. Estos elementos son bien conocidos por los

expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, marcadores de selección, codones de terminación y semejantes.

Fabricación y almacenamiento

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención podrán fabricarse de una manera que sea conocida en la técnica, por ejemplo, con procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, captura o liofilización.

La composición farmacéutica puede proporcionarse como un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, con 0,1 %-2 % de sacarosa y 2 %-7 % de manitol, con un pH en el intervalo de entre 4,5 y 5,5, que puede combinarse con un tampón antes de usarlo.

Una vez preparadas las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención formulado en un vehículo aceptable, es posible colocarlas en un recipiente apropiado, con instrucciones para el tratamiento de una afección indicada. Para administrar los anticuerpos contra el PRLR, en estas instrucciones puede detallarse la cantidad, la frecuencia y el procedimiento de administración.

Dosis terapéuticamente eficaz

Las composiciones farmacéuticas que son apropiadas para usar en la presente invención incluyen aquellas composiciones donde los ingredientes activos están presentes en una cantidad eficaz para el propósito deseado, es decir, el tratamiento de un estado de enfermedad particular caracterizado por la expresión del PRLR. La determinación de una dosis eficaz está dentro del alcance de los expertos en la materia.

Para cualquier compuesto, la dosis con eficacia terapéutica puede estimarse inicialmente en ensayos en cultivos celulares, por ejemplo, en células de linfoma, o en modelos en animales, normalmente ratones, ratas, conejos, perros, cerdos o simios. También puede usarse un modelo en un animal para determinar el intervalo de concentración y la ruta de administración deseados. Posteriormente, esta información puede usarse para determinar las dosis y las rutas útiles para la administración en seres humanos.

Una dosis con eficacia terapéutica hace referencia a la cantidad de una proteína, de un anticuerpo contra ella o de un antagonista o un inhibidor de dicha proteína que permite mejorar los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad de estos compuestos pueden determinarse de acuerdo con procedimientos farmacéuticos convencionales, en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, a través de la ED₅₀ (la dosis con eficacia terapéutica en 50 % de la población) y la LD₅₀ (la dosis letal para 50 % de la población). La proporción entre las dosis correspondientes a los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la proporción ED₅₀/LD₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que presentan índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos en los ensayos en cultivos celulares y en los estudios en animales se usan para formular un intervalo de dosificación para el uso en los seres humanos. La dosis de estos compuestos preferentemente se halla en un intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen la ED₅₀, y se caracteriza por una toxicidad escasa o nula. Dentro de este intervalo, la dosis puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada, de la sensibilidad del paciente y de la ruta de administración.

La dosificación exacta se selecciona por el médico individual, en función del paciente que desea tratar. La dosis y la administración se ajustan para proporcionar niveles de la unidad activa que son suficientes para mantener el efecto deseado. Otros factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la severidad del estado de enfermedad, por ejemplo, el tamaño y la localización de las lesiones en el endometrio, la edad, el peso y el género del paciente, la dieta, la duración y la frecuencia de la administración, las combinaciones de drogas, la sensibilidad a la reacción y la y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse con una frecuencia de 3 o 4 días, una vez por semana, una vez por quincena o una vez por mes, dependiendo de la vida media y la tasa de eliminación de la formulación particular.

Las dosis normales pueden variar entre 0,1 y 100.000 microgramos, hasta una dosis total de aproximadamente 2 g, dependiendo de la ruta de administración. En la bibliografía pueden hallarse lineamientos relacionados con las dosis y los procedimientos de administración particulares. Véanse los documentos US. 4657760, US 5206344 o US 5225212. Los expertos en la materia han de poder emplear distintas formulaciones para los polinucleótidos y para las proteínas o sus inhibidores. De manera similar, la administración de los polinucleótidos o los polipéptidos será específica para las células, las afecciones, las localizaciones u otros factores particulares. Las actividades preferidas para un anticuerpo radiomarcado pueden variar entre 0,1 y 10 mCi/mg de proteínas (Riva y col., Clin. Cancer Res. 5:3275s-3280s, 1999; Wong y col., Clin. Cancer Res. 6:3855-3863, 2000; Wagner y col., J. Nuclear Med. 43:267-272, 2002).

La presente invención se describirá con mayor detalle en los ejemplos que siguen. Los ejemplos se proporcionan exclusivamente para ilustrar la presente invención en referencia a realizaciones específicas. Si bien en estos ejemplos se ilustran determinados aspectos específicos de la presente invención, los ejemplos no han de constituir limitaciones para el alcance de la presente invención.

Todos los ejemplos se llevaron a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, que han de ser bien

conocidos y de uso convencional para los expertos en la materia, excepto donde se indique lo contrario y se proporcione una descripción detallada. Los procedimientos convencionales de biología molecular que se describirán en los ejemplos más adelante pueden ponerse en práctica como se describe en los manuales de laboratorio convencionales, tales como Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989.

Descripción de las figuras

Figura 1. Expresión del ARNm de la prolactina (PRL-ARNm) (analizada por PCR en tiempo real de TaqMan) en endometrio humano y en lesiones (tejido ectópico) de mujeres saludables y de mujeres que sufren endometriosis.

Figura 2. Expresión del ARNm del receptor de prolactina (PRLR-ARNm) (analizada por PCR en tiempo real de TaqMan) en endometrio humano y en lesiones (tejido ectópico) de mujeres saludables y de mujeres que sufren endometriosis.

Figura 3. Análisis de transferencia Northern de la expresión del gen de la PRLR en tejidos de rata. La expresión del gen de la PRLR reveló alta expresión en la placenta y en la próstata.

Figura 4. Análisis de transferencia Northern de la expresión del PRLR en próstatas de rata tratadas con distintas hormonas. El tratamiento con estradiol de las ratas intactas y la castración dieron como resultado una regulación positiva de la proteína del PRLR en las próstatas de las ratas, mientras que el tratamiento con dihidrotestosterona de las ratas intactas no afectó la expresión del PRLR en la próstata, en comparación con el tratamiento de los animales intactos con el vehículo.

Figura 5. Inhibición de la proliferación de las células Ba/F (= Baf, donde se expresaba de manera estable el PRLR humano) activada con prolactina por los anticuerpos neutralizantes del PRLR y por los anticuerpos no específicos control. Se determinaron los siguientes valores de la IC₅₀ para los anticuerpos en el formato de IgG1: 005-C04 (círculos cerrados): 1,29 µg/ml = 8,6 nM; 006-H08 (círculos abiertos): 0,15 µg/ml = 1 nM; HE06.642 (triángulos cerrados): 0,34 µg/ml = 2,2 nM; 002-H06 (triángulos abiertos): 0,54 µg/ml = 3,6 nM; 002-H08 (cuadrados cerrados): 0,72 µg/ml = 4,8 nM. El anticuerpo no específico control (cuadrados abiertos) no inhibió la proliferación de las células.

Figura 6. Inhibición de la proliferación de las células de linfoma de rata (células NB2) inducida con prolactina por los anticuerpos neutralizantes del PRLR y por los anticuerpos no específicos control. Se determinaron los siguientes valores de la IC₅₀: XHA 06.642 (círculos cerrados): 10 µg/ml = 67 nM; XHA 06.983 (círculos abiertos). No se observaron efectos sobre la proliferación de las células de linfoma de rata. El anticuerpo no específico control (triángulos cerrados) no presentó efectos en una dosis de 10 µg/ml.

Figura 7. Inhibición de fosforilación de STAT5 estimulada con prolactina en las células T47D por los anticuerpos neutralizantes del PRLR y por el anticuerpo no específico control.

El anticuerpo no específico control (FITC) no inhibe la fosforilación de STAT5 en las células T47D. En contraste, los anticuerpos XHA 06.642, 005-C04 (= IgG1 005-C04) y 006-H08 (= IgG1 006-H08) inhiben la fosforilación de STAT5 en las células T47D de una manera dependiente de la dosis.

Figura 8. Efectos de los anticuerpos neutralizantes del PRLR y de anticuerpos no específicos control sobre la actividad del gen indicador de luciferasa activado con prolactina, en células HEK293 transfectadas de manera estable con el receptor de prolactina humano (hPRLR) donde se expresaba de manera transitoria el gen de la luciferasa bajo el control de elementos de respuesta hormonal lactogénicos (LHRE). Se determinaron los siguientes valores de la IC₅₀ para los anticuerpos en el formato de IgG1: 006-H08 (círculos cerrados): 0,83 µg/ml = 5,5 nM; HE06.642 (círculos abiertos): 0,63 µg/ml = 4,2 nM. El anticuerpo no específico control (triángulos cerrados) no inhibió la actividad de la luciferasa.

Figura 9. Efectos de los anticuerpos neutralizantes del PRLR y de anticuerpos no específicos control sobre la actividad del gen indicador de luciferasa activada con prolactina, en células HEK293 transfectadas de manera estable con el receptor de prolactina murino (mPRLR) donde se expresaba de manera transitoria el gen de la luciferasa bajo el control de elementos de respuesta hormonal lactogénicos (LHRE). Se determinaron los siguientes valores de la IC₅₀ para los anticuerpos en el formato de IgG1: 005-C04 (triángulos cerrados): 0,45 µg/ml = 3 nM; XHA 06.642 (círculos cerrados): >>50 µg/ml >> 333 nM. El anticuerpo no específico control (círculos abiertos) no inhibió la actividad de la luciferasa.

Figura 10. Inhibición de la proliferación de las células Ba/F (= Baf, donde se expresaba de manera estable el PRLR humano) activada con prolactina por los anticuerpos neutralizantes del PRLR y por los anticuerpos no específicos control. Se determinaron los siguientes valores de la IC₅₀ para los anticuerpos en el formato de IgG1: el anticuerpo no específico FITC (cuadrados cerrados) no inhibió la proliferación de las células; HE06.642 (círculos cerrados): >>> 30 µg/ml >>> 200 nM; 001-E06 (círculos abiertos): 43,7 µg/ml = 291 nM; 001-D07 (triángulos cerrados): 16,5 µg/ml = 110 nM; 005-C04 (triángulos abiertos): 0,74 µg/ml = 4,9 nM.

Figura 11. Tasas de embarazo y tamaño medio de la camada en ratones hembra tratados con solución salina tamponada con fosfato (= vehículo), con un anticuerpo no específico control (FITC IgG1) o con un anticuerpo neutralizador IgG1 005-C04 (= 005-C04). Las tasas de embarazo fueron de 87,5 % (para las hembras tratadas con el vehículo), 75 % (para las hembras tratadas con 10 mg/kg del anticuerpo no específico), 100 % (para las hembras tratadas con 10 mg/kg de IgG1 005-C04) y 0 % (para las hembras tratadas con 30 mg/kg de IgG1 005-C04). El tamaño medio de la camada fue de 10,9 animales (para las hembras tratadas con el vehículo), 12,3 animales (para las hembras tratadas con 10 mg/kg del anticuerpo no específico), 13 animales (para las hembras tratadas con 10 mg/kg de IgG1 005-C04) y 0 animales (para las hembras tratadas con 30 mg/kg de IgG1 005-C04).

Figura 12. Numeración de Kabat de las posiciones de los aminoácidos del marco, de acuerdo con Johnson y Wu (Nucleic Acids Res. 2000, 28, 214-218).

Figura 13. Resultados de un análisis de FACS con anticuerpos anti-PRLR seleccionados (005-C04, 001-E06, HE06642). La unión de los anticuerpos se determinó con una concentración fija en células HEK293 donde se expresaba el PRLR humano y de ratón, en comparación con una línea celular progenitora donde no se expresaba el PRLR.

Figura 14A. Ganancia de peso de la camada en cada día posterior al parto, expresada como un porcentaje del peso de la camada determinado el primer día posterior al parto. Se detalla la ganancia de peso de las camadas de las madres sin tratar (círculos cerrados), de las madres tratadas con 10 mg/kg de un anticuerpo no específico murino basado en IgG2a (círculos abiertos) y de las madres tratadas con el anticuerpo neutralizador 005-C04, que contenía dominios constantes de la IgG2a murina (= IgG2a 005-C04), en dosis de 10 mg/kg (triángulos cerrados) y de 30 mg/kg (triángulos abiertos). Con flechas se indican los días en que se aplicó la inyección del anticuerpo. Hay una reducción significativa en la ganancia de peso de las camadas de las madres tratadas con 30 mg/kg de IgG2a 005-C04 desde el octavo día posterior al parto en adelante.

Figura 14B. Ganancia de peso diaria creciente de las camadas, expresada como un porcentaje del peso de la camada determinado el primer día posterior al parto. Se detallan los resultados de las camadas de las madres sin tratar (círculos cerrados), de las madres tratadas con 10 mg/kg de un anticuerpo no específico murino basado en IgG2a (círculos abiertos) y de las madres tratadas con el anticuerpo neutralizador 005-C04, que contenía dominios constantes de la IgG2a murina (= IgG2a 005-C04), en dosis de 10 mg/kg (triángulos cerrados) y de 30 mg/kg (triángulos abiertos). Básicamente, en la figura 14A se representa la pendiente de los gráficos de la figura 14A. La ganancia de peso diaria en las camadas de las madres sin tratar y de las madres tratadas con 10 mg/kg del anticuerpo no específico es de aproximadamente 30 % del peso de la camada el primer día posterior al parto. En contraste, el tratamiento de las madres con 30 mg/kg de IgG2a 005-C04 da como resultado una reducción significativa en la ganancia de peso desde el día 7 en adelante (*p<0,05; ***p<0,005 en comparación con las camadas de las madres tratadas con el anticuerpo no específico), mientras que el tratamiento con 10 mg/kg de IgG2a 005-C04 da como resultado una reducción significativa en la ganancia de peso diaria desde el día 11 en adelante (p<0,05 en comparación con las camadas de las madres tratadas con el anticuerpo no específico). Con flechas se indican los días en que se aplicó la inyección del anticuerpo.

Figura 14C. Secciones histológicas de las glándulas mamarias de madres en lactancia. Las glándulas mamarias de las madres sin tratar o de las madres tratadas con el anticuerpo no específico están llenas de conductos que producen leche. En contraste, se observa una involución dependiente de la dosis de las glándulas mamarias, que se ve reflejada en la aparición de islotes grasos (flechas negras), como resultado de un tratamiento con el anticuerpo neutralizador IgG2a 005-C04.

Figura 14D. Expresión de las proteínas de la leche en las glándulas mamarias de madres en lactancia. La expresión de las proteínas de la leche beta caseína (Csn-2), la proteína ácida del suero (WAP) e IGF-1 se reduce de una manera dependiente de la dosis en las madres tratadas con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04, pero no en las madres tratadas con anticuerpos no específicos. La expresión génica se normalizó en función de la expresión de la proteína capaz de unirse a la caja TATA (TBP).

Figura 15A. Formación de ramas laterales y de estructuras similares a alvéolos en un modelo de una enfermedad mamaria benigna hiperprolactinémica en ratones. El anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (= 005-C04) inhibió las ramificaciones laterales y la formación de estructuras similares a alvéolos en dosis de 10 y 30 mg/kg en los ratones que habían recibido isoinjertos de pituitaria.

Figura 15B. Extensión de la hiperplasia epitelial y de la proliferación de las células epiteliales en un modelo de una enfermedad mamaria benigna hiperprolactinémica en ratones. Algunas células positivas para BrdU están marcadas con flechas blancas. El anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (= 005-C04) bloquea la hiperplasia epitelial y la proliferación de las células epiteliales en la glándula mamaria.

Figura 15C. Extensión de la fosforilación de STAT5 en un modelo de una enfermedad mamaria benigna hiperprolactinémica en ratones. Algunas células positivas para fosfo-STAT5 están marcadas con flechas blancas. El anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (= 005-C04) bloquea completamente la fosforilación de

STAT5 cuando se lo aplica en una dosis de 30 mg/kg.

Figura 16. Inhibición del crecimiento de la próstata por el anticuerpo que neutraliza el PRLR 005-C04, que contiene dominios constantes de la IgG2a murina (= IgG2a 005-C04). El isoinjerto de pituitaria estimula el crecimiento de la próstata, en comparación con los ratones sometidos a una operación simulada. El tratamiento con los anticuerpos neutralizantes del PRLR, en dosis de 10 mg/kg y en dosis de 30 mg/kg, inhibe el crecimiento de la próstata (***) $p < 0,005$ en comparación con los ratones sin tratar, sometidos a una operación simulada).

Figura 17. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR estimulan el crecimiento del cabello en presencia de hiperprolactinemia. Se tomaron fotografías tres semanas después de realizar isoinjertos de pituitaria en los ratones macho que se usaron en los experimentos que se describen en el ejemplo 17 y en la figura 16 (que también fueron afeitados). La hiperprolactinemia inhibe el crecimiento de nuevo cabello en las áreas afeitadas. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR, pero no los anticuerpos no específicos, estimulan el crecimiento de nuevo cabello bajo condiciones de hiperprolactinémica en dosis de 10 y 30 mg/kg de 005-C04 (= IgG2a 005-C04).

Figura 18. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR, pero no los anticuerpos no específicos, estimulan el crecimiento de nuevo cabello en las áreas afeitadas de ratones macho y hembra hiperprolactinémicos y normoprolactinémicos (ejemplo 18). Puede concluirse que los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para tratar la pérdida de cabello bajo condiciones normoprolactinémicas e hiperprolactinémicas en los hombres (figura 18B) y en las mujeres (figura 18A).

Figura 19. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR, pero no los anticuerpos no específicos control, inhiben la proliferación celular aumentada en la glándula mamaria después de una terapia hormonal combinada, es decir, una terapia con una combinación de estrógeno y progestina. Se evaluó la cantidad absoluta de células epiteliales de los conductos en proliferación en 4 secciones transversales de la glándula mamaria. En la figura, se ilustran las medianas como barras horizontales. La proliferación de las células epiteliales en los ratones ovariectomizados tratados con el vehículo es bastante baja (con una mediana de 0). El tratamiento con estradiol da como resultado una cierta estimulación de la proliferación de las células epiteliales (con una mediana de 9). Se observa una proliferación máxima de las células del epitelio mamario al aplicarse un tratamiento con estrógeno y progesterona (con una mediana de 144). El tratamiento con el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04 (con una mediana de 84 después de un tratamiento con 10 mg/kg de 005-C04 y una mediana de 27 después de un tratamiento con 30 mg/kg de 005-C04), pero no con el anticuerpo no específico control (con una mediana de 154), da como resultado una disminución dependiente de la dosis en la proliferación de las células del epitelio mamario, prácticamente hasta alcanzar los niveles obtenidos al aplicar estradiol solo. Por consiguiente, los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para tratar la proliferación aumentada de las células del epitelio mamario al aplicar una terapia hormonal combinada, es decir, un tratamiento con estradiol y progesterona.

Figura 20. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR, pero no los anticuerpos no específicos control, inhiben la endometriosis interna en ratones. Los resultados se representan como las calificaciones de la enfermedad que se describen en el ejemplo 20. La mediana de la calificación de la enfermedad para cada grupo experimental se indica como una barra horizontal. Los ratones normoprolactinémicos desarrollan una endometriosis interna en un cierto grado (con una mediana de la calificación de la enfermedad de 0,25). La hiperprolactinemia debida al isoinjerto de pituitaria incrementa la calificación de la enfermedad, y más animales sufren la enfermedad (con una mediana de la calificación de la enfermedad de 2,5). Por otro lado, el tratamiento con una aplicación sola de 30 mg/kg de un anticuerpo no específico (con una mediana de la calificación de 2,5) o con dos aplicaciones del mismo anticuerpo (con una mediana de la calificación de 2) por semana no influyó en la enfermedad. El tratamiento con los anticuerpos neutralizantes específicos dio como resultado una disminución dependiente de la dosis en la cantidad de animales enfermos: la mediana de la calificación de la enfermedad en todos los casos en que se usó el anticuerpo específico fue de cero. Vale destacar que todos los animales que habían recibido dos aplicaciones semanales de 10 o 30 mg/kg del anti-cuerpo específico se curaron por completo, por lo que la calificación de la enfermedad en ellos fue significativamente menor que la calificación de la enfermedad de los ratones normoprolactinémicos. Por lo tanto, los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para tratar la endometriosis interna (= adenomiosis uterina) y la endometriosis externa en las mujeres.

Figura 21. Pruebas de la unión de variantes maduras del fragmento Fab de 006-H08 en las que se usó un ensayo de fluorescencia homogénea con resolución temporal (HTRF):

Se evaluó la unión de los sobrenadantes de *E. coli* que contenían los fragmentos Fab al dominio extracelular del PRLR humano a través de la competición con las moléculas de IgG1 de 006-H08. En la figura se ilustra la unión de las variantes de los fragmentos Fab como un diagrama de barras. En el eje Y se proporcionan las intensidades de las señales (a 665 nM) que se obtuvieron con incubaciones con cinco duraciones diferentes. En el eje X se detallan los nombres de las variantes de los fragmentos Fab. Las señales menores que las del control, el fragmento Fab de 006-H08, que se observan en determinados puntos de tiempo, reflejan una unión mejorada al PRLR. Todos los fragmentos Fab que se observan en la parte 1 representan miembros de unión mejorados, mientras que en la parte 2 se observan algunos miembros de unión mejorados y algunos

miembros de unión no mejorados.

- La SEQ ID NO: 1 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 2 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 3 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 002-H08.
 5 La SEQ ID NO: 4 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 5 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 6 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 7 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 8 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 002-H06.
 10 La SEQ ID NO: 9 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 10 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 11 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 12 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 13 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de 006-H08 y de 002-H06.
 15 La SEQ ID NO: 14 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 15 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 16 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 17 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 18 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 006-H08.
 20 La SEQ ID NO: 19 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 20 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 21 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 22 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 23 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de 005-C04.
 25 La SEQ ID NO: 24 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de 006-H08 y de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 25 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 26 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 27 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 28 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 de 005-C04.
 30 La SEQ ID NO: 29 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 30 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de 002-H06 y de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 31 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 32 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 33 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de 005-C04.
 35 La SEQ ID NO: 34 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 35 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 36 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 37 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 38 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 001-E06.
 40 La SEQ ID NO: 39 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 40 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 41 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 42 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 43 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 006-H07.
 45 La SEQ ID NO: 44 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 45 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 46 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 47 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 002-H06.
 La SEQ ID NO: 48 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 002-H08.
 50 La SEQ ID NO: 49 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 50 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 51 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 52 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 53 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 002-H06.
 55 La SEQ ID NO: 54 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 002-H08.
 La SEQ ID NO: 55 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 006-H07.
 La SEQ ID NO: 56 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 001-E06.
 La SEQ ID NO: 57 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 005-C04.
 La SEQ ID NO: 58 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de HE06642, de Novartis (WO2008/22295).
 60 La SEQ ID NO: 59 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de XHA06642, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 60 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de XHA06983, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 61 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de HE06642.
 65 La SEQ ID NO: 62 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de XHA06642, de Novartis

- (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 63 representa la secuencia de aminoácidos de la VL de XHA06983, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 64 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de HE06642.
 5 La SEQ ID NO: 65 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de XHA06642, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 66 representa la secuencia del ácido nucleico de la VH de XHA06983, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 67 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de HE06642.
 10 La SEQ ID NO: 68 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de XHA06642, de Novartis (WO2008/22295).
 La SEQ ID NO: 69 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de XHA06983, de Novartis (WO2008/22295).
 15 La SEQ ID NO: 70 representa el ECD del PRLR humano, los aminoácidos entre las posiciones 1 y 210, el dominio S1, entre las posiciones 1 y 100 (la construcción del dominio S1 1-102), y el dominio S2, entre las posiciones 101-210.
 La SEQ ID NO: 71 representa la CDS del ECD del PRLR humano, los nucleótidos en las posiciones 1-630.
 La SEQ ID NO: 72 representa el ECD del PRLR murino, los aminoácidos entre las posiciones 1 y 210.
 La SEQ ID NO: 73 representa la CDS el ECD del PRLR murino, los nucleótidos en las posiciones 1-630.
 20 La SEQ ID NO: 74 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 75 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 76 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 77 representa la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 78 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 25 La SEQ ID NO: 79 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 80 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 81 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 82 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 83 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 30 La SEQ ID NO: 84 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 85 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 86 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 87 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 88 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 35 La SEQ ID NO: 89 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 90 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 91 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 92 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 93 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 40 La SEQ ID NO: 94 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 95 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 96 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 97 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 98 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 45 La SEQ ID NO: 99 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 100 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 101 representa la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 de las variantes maduras de 006-H08.
 La SEQ ID NO: 143 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-12-2.
 La SEQ ID NO: 144 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-13-2.
 50 La SEQ ID NO: 145 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-13-6-1.
 La SEQ ID NO: 146 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-14-6-0.
 La SEQ ID NO: 147 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-15-5.
 La SEQ ID NO: 148 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-19-1.
 La SEQ ID NO: 149 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-29-1.
 55 La SEQ ID NO: 150 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-32-2.
 La SEQ ID NO: 151 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-33-0.
 La SEQ ID NO: 152 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-33-16-0.
 La SEQ ID NO: 153 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-35-17-1.
 La SEQ ID NO: 154 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-35-17-4.
 60 La SEQ ID NO: 155 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-35-1.
 La SEQ ID NO: 156 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-36-17-0.
 La SEQ ID NO: 157 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-37-19-0.
 La SEQ ID NO: 158 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-39-7.
 La SEQ ID NO: 159 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-48-5.
 65 La SEQ ID NO: 160 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-53-27-0.
 La SEQ ID NO: 161 representa la secuencia de aminoácidos de la VH de 006-H08-59-30-0.

[illegible]

La SEQ ID NO: 372 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 006-H08-63-32-4.
La SEQ ID NO: 373 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 006-H08-65-33-2.
La SEQ ID NO: 374 representa la secuencia del ácido nucleico de la VL de 006-H08-68-35-2.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Aislamiento de anticuerpos específicos de diana a partir de bibliotecas de expresión en fago de anticuerpos humanos

Para aislar un panel de anticuerpos con capacidad de neutralizar la actividad del PRLR humano, se investigaron en paralelo tres bibliotecas de expresión en fago de anticuerpos humanos, que expresan fragmentos Fab y scFv. El diana usado para el análisis en la biblioteca fue el dominio extracelular soluble (ECD) del receptor de prolactina representado por los aminoácidos entre 25 y 234 del receptor de prolactina humana, preparado como se describió anteriormente en WO08/022295 (Novartis). Dianas alternativas fueron el ECD del PRLR unido por el extremo C terminal a seis histidinas o a un dominio IgG1-Fc humano a través del conector con la secuencia de aminoácidos "isoleucina-glutamato-glicina-arginina-metionina-aspartato".

La selección de anticuerpos específicos de diana a partir de expresión en fagos se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos por Marks y col. (Methods Mol. Biol. 248:161-76, 2004). Brevemente, la biblioteca de expresión en fagos se incubó con 50 pmol del ECD biotinilado a temperatura ambiente durante 1 hora y el complejo formado luego se capturó usando 100 µl de suspensión de perlas de estreptavidina (Dynabeads® M-280 con estreptavidina, Invitrogen). Los fagos no específicos se eliminaron por lavado de las perlas con solución tampón de lavado (PBS + 5 % leche). Los fagos unidos se eluyeron con 0,5 ml de trietilamina (TEA) 100 nM, e inmediatamente se los neutralizó agregando un volumen igual de TRIS-HCl 1 M, pH 7,4. El conjunto de fagos eluidos se usó para infectar células de *E. coli* TG1 creciendo en fase logarítmica, y los fagémidos se rescataron como se describió anteriormente (Methods Mol. Biol. 248:161-76, 2004). La selección se repitió durante un total de tres ciclos. Se estudió la actividad de unión por ensayo de ELISA de colonias únicas obtenidas de células TG1 infectadas con fagos eluidos del tercer ciclo de análisis. Brevemente, se usaron colonias únicas obtenidas de células TG1 infectadas con fagos eluidos para inocular placas de 96 pocillos.

Los microcultivos se hicieron crecer hasta una OD₆₀₀=0,6, punto en el cual se indujo la expresión del fragmento de anticuerpo soluble por agregado de IPTG 1 mM seguido de cultivo durante la noche en un incubador con agitación a 30 °C. Las bacterias se centrifugaron y se preparó extracto periplásmico y se usó para detectar actividad de unión del anticuerpo a ECD inmovilizado en microplacas de 96 pocillos (placas Immunosorb de 96 pocillos de fondo plano, Nunc) seguido por protocolo estándar de ELISA provisto por el fabricante de las microplacas.

Las afinidades de unión de los anticuerpos anti-receptor de prolactina (PRLR) al dominio extracelular (ECD) recombinante se estimaron usando Biacore® 2000 y se usaron para clasificar por afinidad los anticuerpos.

Ejemplo 2

Análisis cuantitativo de expresión del gen de prolactina y del receptor de prolactina por análisis de PCR en tiempo real TaqMan en endometrio eu- y ectópico y lesiones endométricas de pacientes y controles sanos

Se realizó análisis de PCR en tiempo real Taqman usando el Sistema Detector de Secuencia ABI Prism 7700 de acuerdo a las instrucciones del fabricante (PE Applied Biosystems) y como se describe en Endocrinology 2008, 149(8): 3952-3959) y como es conocido por los expertos en el campo. Los niveles de expresión relativos de la PRL y del PRLR se normalizaron a la expresión de ciclofilina. Los inventores analizaron la expresión de la PRL y del PRLR en el endometrio de mujeres sanas y en endometrio y lesiones de endometrio de pacientes por uso de análisis de PCR en tiempo real cuantitativa Taqman. La expresión de prolactina y su receptor claramente aumentó en lesiones de endometrio en comparación a endometrios sanos o derivados de pacientes.

Los resultados se ilustran en las figuras 1 y 2.

Estos hallazgos implican que la señalización de prolactina autocrina tiene una participación en el desarrollo y mantenimiento de endometriosis y adenomiosis uterina (endometriosis interna, una forma de endometriosis restringida al útero).

Ejemplo 3

Análisis de expresión de receptor de prolactina en tejidos humanos por transferencia Northern

Se aisló ARN de distintos tejidos de rata y se transfirió a una membrana de nylon después de electroforesis en gel. Las membranas se hibridaron exitosamente con ADNc marcados radiactivamente para el receptor de prolactina de rata o β-actina (como control de carga), se lavaron y se expusieron a una película fotográfica. Las bandas corresponden a los ARNm del receptor de prolactina y β-actina de rata. Los resultados mostrados en la figura 3 indican una fuerte expresión del receptor de prolactina en la placenta, la próstata, el ovario y la glándula adrenal.

Ejemplo 4Regulación de la expresión de la proteína receptor de prolactina en próstata de rata - influencia del castrado y tratamientos hormonales

Las ratas se castraron o se mantuvieron intactas. Los animales intactos se trataron diariamente durante 14 días con vehículo (intacto), DHT (3 mg/kg) o E2 (0,4 mg/kg). Luego se aislaron las próstatas de animales de todos los grupos de tratamiento y se prepararon extractos de proteína. Los extractos de proteína se separaron por electroforesis en gel y se transfirieron a una membrana. El receptor de prolactina se detectó usando el anticuerpo disponible comercialmente MA610 (Santa Cruz Biotechnology). Los resultados se ilustran en la figura 4 e indican la regulación hormonal del receptor de prolactina en la próstata de rata.

Ejemplo 5Inhibición de la proliferación inducida con prolactina de células BaF3 (transfectadas de manera estable con receptor de prolactina humano), por anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina y anticuerpos control no específicos

Para analizar la eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR, se usó la inhibición de la proliferación celular activada por prolactina de células BaF3. Las células se transfectaron de manera estable con PRLR humano y se cultivaron de forma rutinaria en RPMI que contenía glutamina 2 mM en presencia de FCS 10 % y 10 ng/ml de prolactina humana. Después de seis horas de inanición en medio libre de prolactina que contenía FCS 1 %, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 10000 células por cavidad. Las células se estimularon con prolactina 20 ng/ml y se incubaron con dosis crecientes de anticuerpos neutralizantes del PRLR durante dos días. La proliferación celular se analizó usando un Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se generaron curvas dosis-respuesta para la inhibición del crecimiento celular estimulado por prolactina y se calcularon los valores de IC₅₀. Como control negativo, se usó la estimulación con un anticuerpo control no específico.

Las curvas dosis-respuesta y valores de IC₅₀ se describen en la figura 5. El anticuerpo no específico no inhibió la proliferación de células BaF que expresaban de manera estable el PRLR humano, mientras que los anticuerpos específicos bloquearon la proliferación celular y exhibieron potencias diferentes. El anticuerpo neutralizador 006-H08 presentó la mayor potencia en este paradigma.

Ejemplo 6Inhibición de la proliferación inducida con prolactina de células de linfoma de rata por anticuerpos específicos y no específicos

La eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR también se ensayó usando inhibición de la proliferación de células de linfoma de rata dependiente de prolactina (células Nb2-11). Se hicieron crecer de forma rutinaria células Nb2-11 en RPMI que contenía FCS 10 % y suero de caballo 10 %. Antes de comenzar los ensayos de crecimiento celular, las células se hicieron crecer durante 24 horas en el mismo medio que contenía FCS 1 % en lugar de FCS 10 %. Luego, las células se sembraron en placas de 96 pocillos en medio libre de FCS a una densidad de 10000 células por cavidad. Las células se estimularon con prolactina humana 10 ng/ml en presencia o ausencia de dosis crecientes de anticuerpos neutralizantes del PRLR o anticuerpos control durante 2 días. Luego se evaluó la proliferación celular usando un Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Las curvas dosis-respuesta y valores de IC₅₀ se describen en la figura 6. El anticuerpo no específico y anticuerpo XHA06.983, no se unieron al PRLR de rata, no bloquearon la proliferación de células Nb2-11. XHA06.642 que se une a PRLR de rata bloqueó la proliferación de células Nb2-11.

Ejemplo 7Inhibición de la fosforilación de STAT5 inducida con prolactina en células T47D por anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina

Para analizar la eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR en una lectura adicional, se usó la inhibición de la fosforilación de STAT5 en células T47D humanas tratadas con prolactina. Las células T47D se hicieron crecer en RPMI que contenía FCS 10 % y glutamina 2 mM. Las células se sembraron en placas de 24 pocillos a una densidad de $0,5 \times 10^5$ células por cavidad. El día siguiente, las células se ayunaron durante 1 hora en RPMI libre de suero. Luego se incubaron las células con o sin dosis diversas de anticuerpos neutralizantes del PRLR o anticuerpo control no específico en ausencia o presencia de prolactina humana 20 ng/ml durante 30 minutos. Luego se lavaron las células y se lisaron en 70 µl de solución tampón de lisis. Los lisados se centrifugaron y el sobrenadante se congeló a -80 °C. Los extractos se analizaron usando transferencia Western (anticuerpo anti-pSTAT5A/B de Upstate 07-586, diluido 1:1000). Como control de carga, las membranas libradas de anticuerpos se incubaron con anticuerpos anti-beta tubulina (ab7287, diluido 1:500). Los resultados se ilustran en la figura 7. Con excepción del anticuerpo no específico FITC, todos los anticuerpos neutralizantes del PRLR bloquearon la fosforilación de STAT5 en células T47D de humano de forma dependiente de la dosis. Todos los anticuerpos

ensayados se unieron al PRLR humano con alta afinidad.

Ejemplo 8

Inhibición de la actividad del gen reportero luciferasa en células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR humano – análisis de anticuerpos neutralizantes del el receptor de prolactina y anticuerpos no específicos control

Para analizar adicionalmente la eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR, se usó un ensayo de gen reportero. Las células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR humano se transfectaron transitoriamente con el gen reportero luciferasa bajo el control de LHRE (elementos de respuesta a hormona lactogénica), durante 7 horas. Luego, las células se sembraron a una densidad de 20000 células por cavidad en una placa de 96 pocillos (suero tratado con carbón 0,5 %, DMEM). El día siguiente se agregaron 300 ng/ml de prolactina humana con y sin dosis crecientes de anticuerpos neutralizantes del PRLR o anticuerpos control. 24 horas más tarde, se determinó luciferasa. Los resultados se describen en la figura 8. En contraste con el anticuerpo no específico, 006-H08 y HE06.642 inhibieron la actividad luciferasa en células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR humano.

Ejemplo 9

Inhibición de la actividad del gen reportero luciferasa en células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR murino - análisis de anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina y anticuerpos no específicos control

Para analizar adicionalmente la eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR en el receptor de prolactina murino, se usó un ensayo de gen reportero. Las células HEK293 transfectadas de manera estable con el PRLR murino se transfectaron transitoriamente con un gen reportero luciferasa bajo el control de LHRE (elementos de respuesta a hormona lactogénica) durante 7 horas. Luego, las células se sembraron a una densidad de 20000 células por cavidad en una placa de 96 pocillos (suero tratado con carbón 0,5 %, DMEM). El día siguiente se agregaron 200 ng/ml de prolactina humana con y sin dosis crecientes de anticuerpos neutralizantes del PRLR o anticuerpos control. 24 horas más tarde, se determinó la actividad luciferasa. Los resultados se describen en la figura 9. Mientras el anticuerpo 005-C04 (triángulos cerrados) exhiben alta actividad (valor IC_{50} = 3 nM), el anticuerpo HE06.642 (círculos cerrados) no mostraron actividad hasta 330 nM. El anticuerpo control no específico (círculos abiertos) es completamente inactivo. En contraste al anticuerpo HE06.642 de Novartis, el anticuerpo 005-C04 tiene la capacidad de bloquear la señalización mediada por PRLR murino.

Ejemplo 10

Inhibición de la proliferación inducida con prolactina de células BaF3 (transfectadas de manera estable con el receptor de prolactina murino) por anticuerpos neutralizantes del el receptor de prolactina y anticuerpos no específicos control

Para analizar la eficiencia *in vitro* de los anticuerpos neutralizantes del PRLR, se usó la inhibición de la proliferación celular actividad por prolactina de células Ba/F3. Las células se transfectaron de manera estable con el PRLR murino y se cultivaron de forma rutinaria en RPMI que contenía glutamina 2 mM en presencia de FCS 10 % y 10 ng/ml de prolactina humana. Después de seis horas de ayuno en medio libre de prolactina que contenía FCS 1 %, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 10000 células por cavidad. Las células se estimularon con prolactina 40 ng/ml y se incubaron con dosis crecientes de anticuerpos neutralizantes del PRLR durante dos días. Se analizó la proliferación celular usando un Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se generaron curvas dosis-respuesta para la inhibición del crecimiento celular estimulado por prolactina y se calcularon los valores de IC_{50} . Como control negativo, se usó estimulación con un anticuerpo control no específico.

Las curvas dosis respuesta y valores de IC_{50} se describen en la figura 10. El anticuerpo control no específico (círculos cerrados) fue inactivo con el PRLR murino. Solamente hubo una inhibición limitada de la activación del PRLR murino por los anticuerpos HE06.642, 001-E06 y 001-D07. Solamente el anticuerpo 005-C04 bloqueó completamente la activación del PRLR murino.

Ejemplo 11

Efecto anticonceptivo de anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina IgG1 005-C04 en ratones

Para ensayar la influencia de anticuerpos neutralizantes del el receptor de prolactina en la fertilidad de ratones, se aparearon ratones hembra de 12 semanas de y ratones NMRI machos durante 7 días (entre día 0 y día 7). Los ratones hembra se trataron los días -3, 0, 3 y 6 con una inyección intraperitoneal de solución salina tamponada con fosfato, del anticuerpo control no específico IgG1 (anti-FITC, 10 mg/kg) o del anticuerpo neutralizador IgG1 005-C04 (= IgG1 005-C04), en concentraciones de 10 o 30 mg por kilo de peso corporal, disueltos en solución salina tamponada con fosfato. Se usaron 10 hembras en cada grupo experimental. Cada macho se apareó con dos hembras, una de las hembras fue de un grupo control negativo tratado con solución salina tamponada con fosfato o

anticuerpo no específico, la otra hembra se trató con anticuerpo neutralizador específico. Los apareamientos, donde el macho no produjo al menos una hembra embarazada, se excluyeron de la evaluación de los datos. Los parámetros leídos fueron tamaño promedio de camada y tasa de embarazo (medido en %) calculado como número de camadas por grupo experimental dividido el número de camadas posibles teóricas en ese grupo. Los resultados se describen en la figura 11.

En la figura 11A se ilustran las tasas de embarazo obtenidas. A continuación se detallan las tasas de embarazo.

- 87,5 % en el grupo de ratones tratados con solución salina tamponada con fosfato,
- 75 % en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo control no específico (10 mg/kg),
- 100 % en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (10 mg/kg), y
- 0 % en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (30 mg/kg).

En la figura 11 B se ilustran los tamaños de camada observados para los distintos grupos experimentales. A continuación se detallan los tamaños de camada.

- 10,9 ratones por camada en el grupo de ratones tratados con solución salina con tampón fosfato,
- 12,3 ratones por camada en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo control no específico (10 mg/kg),
- 13 ratones por camada en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (10 mg/kg), y
- 0 ratones por camada en el grupo de ratones tratados con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (30 mg/kg).

Los resultados de este estudio de apareamiento permiten demostrar que el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina IgG1-005-C04 previno completamente el embarazo en ratones cuando se ensayó con 30 mg/kg de peso corporal.

Ejemplo 12

Agrupamiento de epítomos

Se realizaron experimentos de agrupamiento de epítomos usando Biacore por monitoreo simultáneo de unión de pares de anticuerpos anti-PRLR a ECD-PRLR (SEQ ID NO: 70). Brevemente, el primer anticuerpo se inmovilizó covalentemente al chip sensor por medio de acoplamiento con amina primaria usando n-hidroxisuccinamida (NHC) y N-etil-N'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC). Los sitios de unión no ocupados en la superficie luego se bloquearon con etanolamida. El ECD-PRLR soluble (SEQ ID NO: 70) se capturó en la superficie por medio del anticuerpo inmovilizado, por lo tanto, el epítomo del anticuerpo capturado se bloqueó para todas las moléculas de ECD-PRLR unidas. Inmediatamente se pasó un segundo anticuerpo sobre la superficie para unirse al ECD-PRLR inmovilizado. Dos anticuerpos que reconocen el mismo epítomo o superpuesto no puede unirse al ECD-PRLR, mientras que anticuerpos con distintos epítomos tiene la capacidad de unirse. La superficie del anticuerpo se regeneró con glicina, pH 2,8, para eliminar proteínas unidas y luego se repitió el procedimiento con otros anticuerpos. Se ensayaron todas las combinaciones de anticuerpos. Los resultados representativos se detallan en la Tabla 7. Los anticuerpos 006-H08, 002-H06, 002-H08, 006-H07 y XHA06983 se unieron competitivamente uno con el otro en ECD-PRLR, indicando que tienen como diana epítomos superpuestos (epítomo grupo 1, tabla 6). Además, los anticuerpos se unieron competitivamente a PRL, que también es el caso para 001-E06 (epítomo grupo 2, tabla 6). Este anticuerpo tiene como diana un sitio del ECD del PRLR diferente de los mencionados anteriormente. Finalmente, el anticuerpo 005-C04 se unió competitivamente a HE06,642 y XHA06,642 sin ser competitivo con PRL (epítomo grupo 3, tabla 6).

Tabla 7. Grupos de anticuerpos que tienen como diana epítomos superpuestos en el dominio extracelular (ECD) del receptor de prolactina humano (PRLR)

Anticuerpo	Grupo de epítomo	Competición con prolactina
006-H08	1	Sí
002-H06	1	Sí
002-H08	1	Sí
006-H07	1	Sí
001-E06	2	Sí
005-C04	3	No
HE06,642	3	No
XHA06,642	3	No
XHA06,983	1	Sí

Ejemplo 13Reactividad transversal de anticuerpos en PRLR de ratón y de humano expresado en superficies celulares

Con el objetivo de determinar las características de unión de los anticuerpos anti-PRLR en PRLR de ratón y de humano expresado en superficies celulares, se ensayó la unión por citometría de flujo en células HEK293 que expresaban de manera estable PRLR humano y murino, respectivamente. Las células así como la línea progenitora de células HEK293 sin PRLR se colectaron, se centrifugaron y se resuspendieron a aproximadamente 5×10^6 células/ml en 1xPBS que contenía FBS 2 % y azida sódica al 0,1 % (solución tampón FACS). Los anticuerpos 005-C04, 001-E06 y HE06.642 se diluyeron a 2-veces la concentración final en solución tampón FACS y se agregaron a los pocillos con las muestras apropiadas (50 μ l/cavidad). Para los controles de anticuerpo secundario y autofluorescencia, se agregaron 50 μ l de solución tampón FACS a los pocillos apropiadas. Se agregaron 50 μ l de suspensión celular a cada cavidad con la muestra. Las muestras se incubaron a 4 °C durante una hora, se lavaron dos veces con solución tampón FACS y se resuspendieron en solución tampón FACS que contenía IgG anti-humano de cabra conjugado con PE en una dilución 1:100. Después de 30 minutos de incubación a 4 °C, las células se lavaron dos veces con solución tampón FACS fría, se resuspendieron en solución tampón FACS que contenía yoduro de propidio 1 mg/ml (Invitrogen, San Diego, CA) y se analizó por citometría de flujo. Como se ilustra en la figura 13, los anticuerpos 005-C04 y 001-E06 se unieron a PRLR humano y murino en estas células, mientras que HE06,642 solamente se unió al PRLR humano. Esta observación es consistente con el hallazgo informado en el ejemplo 9 sobre la eficacia perdida de HE06,642 en el ensayo de gen reportero luciferasa dependiente del PRLR murino. A pesar de que 005-C04 y HE06,642 se unieron competitivamente a PRLR humano, las distintas propiedades de unión de ambos anticuerpos con respecto al PRLR murino indica diferencias en sus especificidades por epítipo.

Ejemplo 14Actividad inhibitoria de anticuerpos Fab y scFv en cascadas de señalización celular

Para caracterizar funcionalmente la actividad de Fab y scFv, se analizaron los resultados obtenidos con la cascada de señalización activada por el PRLR, la inhibición de la fosforilación del PRLR propiamente dicho y de los reguladores de la transcripción ERK1/2 y STAT5 en células T47D humanas tratadas con prolactina. Las células T47D se hicieron crecer en RPMI que contenía L-glutamina 2 mM, FBS 10 % tratado con carbón e insulina-transferrina-selenio-A (Gibco). Las células se sembraron en placas de 6 pocillos o placas de 96 pocillos, en una densidad de $1,5 \times 10^6$ células por cavidad. El siguiente día, se renovó el medio de crecimiento. En el tercer día, las células se ayunaron durante 1 hora en RPMI libre de suero. Luego, las células se incubaron con y sin diversas dosis de anticuerpos neutralizantes del PRLR o anticuerpo control no específico en presencia de prolactina humana 500 ng/ml durante 5 min. Luego, las células se lavaron y se lisaron en solución tampón de lisis. Los lisados se centrifugaron y los sobrenadantes se congelaron a -80 °C. Se ensayaron las muestras mediante ELISA de acuerdo al conjunto de componentes DuoSet IC "Human Phospho-Prolactin R" (R&D Systems) para medida de fosforilación del PRLR, de acuerdo al conjunto de componentes PathScan Phospho-STAT5 (Tyr694) Sandwich ELISA (Cell Signaling Technology; #7113) para medida de fosforilación de STAT5 y de acuerdo al conjunto de componentes Phospho-ERK1/ERK2 (R&D Systems) para medida de fosforilación de ERK1/2. La Tabla 8 provee un resumen acerca de la actividad antagonista de una selección de los descubrimientos realizados mediante el análisis en el formato Fab o scFv, con una dosis fija de 7,5 μ g por ml.

Tabla 8. Actividad antagonista de una selección de los descubrimientos realizados en el análisis de la fosforilación del PRLR, de ERK1/2 y de STAT5, según lo determinado por ELISA, sobre lisados celulares de la línea celular de cáncer de mama humano T47D

Anticuerpo	% de inhibición de la fosforilación, con una dosis fija del anticuerpo (7,5 μ g/ml)		
	PRLR	ERK1/2	STAT5
006-H08*	100	100	100
002-H06°	92	86	72
002-H08°	100	100	98
006-H07*	88	85	73
001-E06°	63	45	36
Control negativo	2	9	0
* formato scFv, ° formato Fab			

Ejemplo 15La neutralización de los anticuerpos PRLR inhibe la lactancia en ratones

Se aparearon hembras NMRI adultas con machos NMRI. En el día posparto 1, se ajustó el tamaño de la cría a 8 ratones por madre en lactancia. Se determinó en forma diaria el peso de la descendencia en la mañana comenzando en el día posparto 1. Las madres en lactancia permanecieron ya sea sin tratamiento (círculos cerrados en la figura 14A,B) o bien se trataron por vía intraperitoneal con anticuerpo no específico (10 mg/kg de peso corporal; círculos abiertos en la figura 14A,B), o bien con anticuerpo que neutraliza el PRLR 005-C04 conteniendo dominios constantes IgG2a murinos (= IgG2a 005-C04; 10 mg/kg, triángulos cerrados en la figura 14A, B) o con anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04 (30 mg/kg, triángulos abiertos en la figura 14A, B). El tamaño de grupo fue de entre 5 y 6 madres en lactancia por grupo experimental. Se trataron las madres con anticuerpos control específicos o no específicos en el día posparto 1, 3, 6, 9, 10 y 12 (indicado con flechas en la figura 14A, B). Los resultados se exhiben en la figura 14. En la figura 14A se ilustra, para cada día posparto, la ganancia de peso de cría por día expresada como porcentaje del respectivo peso de cría en el día 1. Desde el día posparto 8 hacia adelante, existe una diferencia significativa en la ganancia de peso de cría entre la descendencia de madres tratados con anticuerpos neutralizantes del PRLR y la descendencia de las madres que permanecieron sin tratar o que recibieron anticuerpos no específicos control. Debido a razones de etnia, tuvieron que matarse varias crías en el día posparto 10 en el grupo experimental de las madres que recibieron la dosis más alta del anticuerpo que neutraliza el PRLR. En la figura 14B, se exhiben los resultados de una forma diferente. Se ilustra la ganancia de peso diferencial de cría día a día y se expresa como porcentaje del peso de la cría del día posparto 1. Básicamente, en la figura 14B se ilustra la pendiente de los gráficos que se proporcionan en la figura 14A. El aumento diario diferencial del peso de la cría oscila alrededor de 30 % del peso de cría inicial en el día posparto 1, para las crías de madres sin tratar o madres tratadas con el anticuerpo no específico. Existe una reducción severa significativa en el aumento de peso de cría diario en las crías de las madres tratadas con el anticuerpo que neutraliza el PRLR a 30 mg/kg de peso corporal a partir de día 7 hacia adelante (*p<0,05; ***p<0,005 vs. crías de madres tratadas con anticuerpo no específico). Comenzando el día posparto 11 hacia adelante, el aumento de peso de cría diario disminuye también significativamente en las crías de madres tratadas con el anticuerpo que neutraliza el PRLR a 10 mg/kg en comparación con las crías de madres tratadas con anticuerpos no específicos control (p<0,05 vs. crías de madres tratadas con anticuerpo no específico). En conclusión, existen efectos dependientes de la dosis del anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04 sobre la inhibición de la lactancia. En la figura 14C se ilustran secciones histológicas de las glándulas mamarias de madres en lactancia de los distintos grupos experimentales. Las glándulas mamarias de madres no tratadas y madres tratadas con anticuerpos no específicos control están llenas de conductos que producen leche. En contraste, existen signos de involución de las glándulas mamarias en las madres tratadas con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04. Las flechas negras en la figura 14C apuntan a islas grasas en el tejido de las glándulas mamarias (véase efecto dependiente de la dosis del anticuerpo específico IgG2a 005-C04 sobre la extensión de la involución de glándulas mamarias (figura 14C)). Además, se analizó la expresión de las siguientes proteínas mayoritarias de la leche: la beta-caseína (Csn-2), la proteína ácida del suero (WAP) e IGF-1, en las glándulas mamarias de madres de los distintos grupos experimentales (figura 14D). Se normalizó la expresión génica a la de la proteína de unión a TATA-box (TBP). El anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04 disminuyó, en forma dependiente de la dosis, la expresión de las proteínas de leche mientras que el anticuerpo no específico (10 mg/kg) estuvo sin ningún efecto significativo.

El anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04 bloqueó en forma dependiente de la dosis la lactancia y condujo a involución de glándulas mamarias en ratones en lactancia, con lo que se demuestra su utilidad para la inhibición de la lactancia.

Ejemplo 16

Los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para el tratamiento de enfermedad de mama benigna

Una mutación de activación del PRLR o hiperprolactinemia local o sistémica puede provocar enfermedad benigna de mama. Por lo tanto, se empleó un modelo de ratón hiperprolactinéxico para inducir proliferación aumentada de la glándula mamaria (marca distintiva de las formas más severas de enfermedad benigna de mama). En el día 0, ratones hembra Balb/c de 12 semanas de edad recibieron un isoinjerto de pituitaria bajo la cápsula renal o permanecieron sin operar. Los ratones con isoinjerto de pituitaria permanecieron sin tratar o se trataron por vía intraperitoneal con el anticuerpo no específico (10 mg/kg), con el anticuerpo que neutraliza el PRLR 005-C04 en el formato de la IgG1 (= IgG1 005-C04; 10 mg/kg) o con el anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG1 005-C04 (30 mg/kg) en los días 0, 3, 7, 11 y 15. El tamaño del grupo experimental fue de entre 8 y 10 animales. En el día 17 después del trasplante de pituitaria se sacrificaron los ratones. Dos horas antes de la muerte, los animales recibieron una inyección intraperitoneal de BrdU para monitorear la proliferación de células epiteliales. Se fijó la glándula mamaria inguinal izquierda en solución de Carnoy y se prepararon montajes de completos de glándula mamaria y se tiñeron con Carmine alaune (figura 15A). Se fijó la glándula mamaria inguinal derecha en formalina tamponada con fosfato al 4 % durante una noche. Las glándulas mamarias se embebieron subsiguientemente en parafina y se llevaron a cabo inmunotinciones con BrdU como se describió previamente (Endocrinology 149(8):3952-3959;2009). Además, se llevó a cabo una inmunocoloración para pSTAT5 (anticuerpo anti-pSTAT5 de abcam, ab32364, diluido 1:60) para monitorear la inhibición de la señalización mediada por PRLR en respuesta al tratamiento con anticuerpos neutralizantes del PRLR. En la figura 15A se proporcionan fotografías ampliadas de montajes completos de las glándulas mamarias de los distintos grupos experimentales. La glándulas mamarias de animales adultos que no recibieron una pituitaria presentan conductos y brotes terminales, mientras que existe ramificación lateral extrema y formación de estructuras alveolares en los ratones que recibieron un isoinjerto de pituitaria. El tratamiento con el

anticuerpo no específico (10 mg/kg) no inhibió la ramificación lateral y la formación de estructuras alveolares. Por el contrario, el tratamiento con el anticuerpo neutralizador IgG1 005-C04 a 10 mg/kg de peso corporal conduce a una inhibición completa de la ramificación lateral en 8 de los 10 animales que recibieron un isoinjerto de pituitaria y el tratamiento con IgG1 005-C04 a 30 mg/kg inhibe completamente la ramificación lateral en 9 de los 9 animales que recibieron un isoinjerto de pituitaria. En la figura 15B se ilustra un análisis histológico y una inmunocoloración con BrdU. El isoinjerto de pituitaria conduce a hiperplasia epitelial que no se inhibe mediante tratamiento con el anticuerpo no específico, mientras que no hay hiperplasia epitelial en los ratones que portan un isoinjerto de pituitaria y que se trataron con el anticuerpo que neutraliza el PRLR con una dosis de 10 o 30 mg/kg de peso corporal. Algunas de las células positivas a BrdU, que reflejan células en fase S del ciclo celular que se están por dividir, están indicadas mediante flechas blancas en la figura 15B. Los ratones tratados con el anticuerpo neutralizador IgG1 005-C04 (30 mg/kg de peso corporal) mostraron inhibición casi completa de la proliferación celular epitelial en las glándulas mamarias. Algunas de las células positivas para fosfo-STAT5 se indican mediante flechas blancas en la figura 15C. El tratamiento con 30 mg/kg de IgG1 005-C04 conduce a una inhibición completa de la fosforilación de STAT5, lo que indica un bloqueo completo de la señalización mediada por PRLR.

Los resultados de la figura 15A, B y C demostraron que los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para el tratamiento de mastopatía, una enfermedad proliferativa benigna de la glándula mamaria. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR inhiben la proliferación de células epiteliales mamarias y la activación de fosfo-STAT5.

Ejemplo 17

Tratamiento de hiperplasia prostática benigna con anticuerpos neutralizantes del PRLR

Se estableció una hiperplasia prostática benigna en ratones Balb/c macho mediante injerto de dos pituitarias debajo de la cápsula renal a la edad de 8 semanas. Un grupo control permaneció sin operar. Los ratones que recibieron isoinjerto de pituitarias permanecieron sin tratar o recibieron inyecciones intraperitoneales de ya sea un anticuerpo no específico (10 mg/kg), o bien del anticuerpo que neutraliza el PRLR 005-C04 con dominios constantes de IgG2a murina (= IgG2a 005-C04) a dosis de 10 y 30 mg/kg de peso corporal. Las inyecciones del anticuerpo se llevaron a cabo a partir del día del trasplante de pituitaria (= día 0), así como el día 3, el día 7, el día 11, el día 15, el día 18, el día 22 y el día 25 después del trasplante de pituitaria. Se sacrificaron los ratones en el día 28. Se determinó el peso relativo de la próstata ventral. Los resultados se ilustran en la figura 16. El isoinjerto de pituitaria resultó en un aumento del peso de próstata relativo. El tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg de anticuerpo que neutraliza el PRLR IgG2a 005-C04 redujo el peso de la próstata mientras que el tratamiento con anticuerpo control no específico no tuvo ningún efecto. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR son por lo tanto apropiados para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna.

En el día 18 después del isoinjerto de pituitaria se hizo evidente que disminuyó el crecimiento de cabello en los animales que recibieron el isoinjerto de pituitarias. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR estimularon el crecimiento de cabello bajo las condiciones de hiperprolactinemia. En la figura 17 se proporcionan fotografías representativas. Por lo tanto los anticuerpos neutralizantes del PRLR pueden usarse para el tratamiento de pérdida de cabello por hiperprolactinemia.

Ejemplo 18

Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR sobre el crecimiento del cabello

Se sacó cabello dorsal de ratones C57BL/6 machos y hembras de 8 semanas de edad usando afeitadoras eléctricas como se describió previamente (British Journal of Dermatology 2008; 159:300-305). Se indujo hiperprolactinemia en algunos grupos mediante isoinjerto de pituitaria bajo la cápsula renal, los animales de los grupos restantes fueron normoprolactinémicos. Se trataron los animales con anticuerpos PRLR específicos (IgG2a 005-C04) o anticuerpos no específicos control (30 mg/kg, por vía intraperitoneal) una vez por semana (comenzando en el día 0 que es el día del isoinjerto de pituitaria). Se llevaron a cabo subsiguientes inyecciones de anticuerpo en los días 7 y 14. Después de tres semanas, se observó el recrecimiento de cabello como manchas oscuras sobre la piel afeitada, de color rosa blanquecino, y se midió el porcentaje de área afeitada que se volvió oscura. Los ratones hembra se sacrificaron 15 días después de afeitar y los ratones macho se sacrificaron 18 días después de afeitar.

Se usaron los siguientes grupos experimentales (el tamaño de grupo fue de 6 ratones):

1. hembras afeitadas;
2. hembras afeitadas con isoinjerto de pituitaria;
3. hembras afeitadas con isoinjerto de pituitaria + 30 mg/kg del anticuerpo no específico IgG2a 005-C04 una vez por semana;
4. hembras afeitadas con isoinjerto de pituitaria + 30 mg/kg de anticuerpo específico una vez por semana;
5. hembras afeitadas + 30 mg/kg del anticuerpo no específico una vez por semana;
6. hembras afeitadas + 30 mg/kg de anticuerpo específico una vez por semana;
7. machos afeitados;
8. machos afeitados con isoinjerto de pituitaria;
9. machos afeitados con isoinjerto de pituitaria + 30 mg/kg del anticuerpo no específico una vez por semana;

10. machos afeitados con isoinjerto de pituitaria + 30 mg/kg de anticuerpo específico IgG2a 005-C04 una vez por semana;
11. machos afeitados + 30 mg/kg del anticuerpo no específico una vez por semana;
12. machos afeitados + 30 mg/kg de anticuerpo específico una vez por semana.

5 En la figura 18 se proporcionan fotografías representativas de animales de los distintos grupos, se indica el porcentaje de área de recrecimiento con cabello en la figura 18.

Los anticuerpos neutralizantes del PRLR, pero no los anticuerpos no específicos, estimulan el recrecimiento del cabello bajo condiciones de híper y normoprolactinemia en ratones macho y hembra. Los anticuerpos neutralizantes del PRLR son por lo tanto apropiados para tratar la caída de cabello en mujeres y hombres bajo condiciones de híper y normoprolactinemia.

Ejemplo 19

Inhibición de la proliferación aumentada de las células epiteliales mamarias mediante anticuerpos neutralizantes del PRLR

Para ensayar el efecto de los anticuerpos neutralizantes del PRLR sobre la proliferación aumentada de las células epiteliales mamarias activadas por terapia hormonal combinada (o sea terapia de estrógeno más progestina) se empleó un modelo de ratón descrito previamente que permitió la cuantificación de efectos proliferativos en el útero y en la glándula mamaria (Endocrinology 149:3952-3959,2008). Se sacaron los ovarios de ratones C57BL/6 de 6 semanas de edad. 2 semanas después de la ovariectomía, se trató a los animales por vía subcutánea con inyecciones diarias ya sea de vehículo (etanol/araquidil 10 %/90 %) o 100 ng de estradiol más 100 mg/kg de progesterona durante dos semanas. Se trataron los animales una vez por semana con inyecciones intraperitoneales de anticuerpos neutralizantes del PRLR (10 mg/kg y 30 mg/kg) en formato de IgG2a murino o anticuerpo no específico (30 mg/kg) durante tres semanas. Se llevó a cabo una autopsia en el día 36 después de la ovariectomía. Dos horas antes de la muerte los animales recibieron una inyección intraperitoneal de bromodeoxiuridina (BrdU) disuelta en solución salina tamponada con fosfato (70 mg/kg de peso corporal). Se analizaron los 2/3 proximales de la glándula mamaria inguinal derecha para proliferación de células epiteliales mamarias (inmunocoloración para BrdU) como se describió previamente (Endocrinology 149:3952-3959,2008).

El experimento comprendió los siguientes grupos:

1. animales ovariectomizados tratados con vehículo;
2. animales ovariectomizados tratados con 100 ng de estradiol;
3. animales ovariectomizados tratados con 100 ng de estradiol (E) y 100 mg/kg de progesterona (P);
4. animales ovariectomizados tratados con E + P y 10 mg/kg de anticuerpo específico 005-C04;
5. animales ovariectomizados tratados con E + P y 30 mg/kg de anticuerpo específico 005-C04;
6. animales ovariectomizados tratados con E2 + P y 30 mg/kg de anticuerpo control no específico.

Los resultados se ilustran en la figura 19. Se evaluó el número absoluto de células epiteliales de los conductos en proliferación dentro de 4 secciones transversales de la glándula mamaria. Las medianas se presentan como barras horizontales. La proliferación de células epiteliales en ratones ovariectomizados, tratados con vehículo es más bien baja. El tratamiento con conduce a alguna estimulación de la proliferación celular epitelial, la proliferación máxima de células epiteliales mamarias se observa bajo tratamiento con estrógeno y progesterona (figura 19). El tratamiento con anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04, pero no con anticuerpo control no específico, conduce a una disminución dependiente de la dosis de la proliferación de células epiteliales mamarias casi de regreso a los niveles conseguidos con estradiol solo.

Por consiguiente los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para tratar la proliferación aumentada de las células epiteliales mamarias bajo una terapia hormonal combinada, es decir, con un tratamiento con estradiol y progesterona.

Ejemplo 20

Tratamiento de la adenomiosis uterina (= endometriosis interna) en ratones SHN con anticuerpos neutralizantes del PRLR

Para ensayar la eficacia de los anticuerpos neutralizantes del PRLR en la endometriosis, se empleó el modelo de adenomiosis uterina en ratones SHN que depende de hiperprolactinemia sistémica (Acta anat. 116:46-54,1983). Se indujo hiperprolactinemia en ratones SHN mediante isoinjerto de pituitaria bajo la cápsula renal de ratones hembra de 7 semanas de edad (Acta anat. 116:46-54,1983). Se administraron anticuerpos neutralizantes del PRLR (10 mg/kg o 30 mg/kg) o anticuerpos no específicos (30 mg/kg) por vía intraperitoneal comenzando una semana después del isoinjerto de pituitaria. Se evaluó el infiltrado de la capa muscular uterina con tejido glandular como se describió previamente (Laboratory Animal Science 1998,48:64-68). El tratamiento con los anticuerpos se llevó a cabo durante 9 semanas una vez y dos veces por semana mediante inyecciones intraperitoneales. En la autopsia (día 70 después del trasplante de pituitaria), se fijó el útero durante una noche en formalina al 4 % tamponada y se

embebido en parafina. El grado de adenomiosis (=endometriosis interna) se evaluó como sigue:

Grado 0 =	sin adenomiosis
Grado 0,5 =	la capa interna del miometrio pierde su orientación concéntrica
Grado 1 =	glándulas endometriales invaden la capa interna del miometrio
5 Grado 2 =	glándulas endometriales entre la capa interna y externa del miometrio uterino
Grado 3 =	glándulas endometriales invaden la capa externa del miometrio uterino
Grado 4 =	glándulas endometriales fuera de la capa externa del miometrio uterino

El experimento comprendió los siguientes grupos experimentales:

10	1. animales sin trasplante de pituitaria, es decir, ratones normoprolactinémicos;
	2. animales con trasplante de pituitaria, es decir, ratones hiperprolactinémicos;
	3. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo control no específico una vez por semana en una dosis de 30 mg/kg;
	4. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo control no específico dos veces por semana en una dosis de 30 mg/kg;
15	5. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04 en formato IgG2a murino una vez por semana en una dosis de 10 mg/kg;
	6. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04 en formato IgG2a murino dos veces por semana en una dosis de 10 mg/kg;
20	7. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04 en formato IgG2a murino una vez por semana en una dosis de 30 mg/kg;
	8. animales con trasplante de pituitaria, tratados con el anticuerpo que neutraliza el receptor de prolactina 005-C04 en formato IgG2a murino dos veces por semana en una dosis de 30 mg/kg.

Los resultados se ilustran en la figura 20. Las puntuaciones para cada animal en cada grupo de tratamiento se dan en forma individual y las medianas para cada grupo de tratamiento se presentan como barras horizontales. Los ratones normoprolactinémicos desarrollan endometriosis interna en algún grado (puntuación de enfermedad media = 0,25). La hiperprolactinemia debida a isoinjerto de pituitaria aumenta la puntuación de enfermedad y más animales sufren de la enfermedad (puntuación de enfermedad media = 2,5). Mientras que el tratamiento con 30 mg/kg del anticuerpo no específico una vez o dos veces por semana no tuvo influencia sobre la enfermedad, el tratamiento con anticuerpos neutralizantes específicos da como resultado una disminución dependiente de la dosis en la puntuación de enfermedad. Notablemente, todos los animales que recibieron ya sea 10 o bien 30 mg/kg de anticuerpo específico dos veces por semana se curaron completamente y su puntuación de enfermedad fue significativamente menor que la puntuación de enfermedad de los ratones normoprolactinémicos (figura 20). Por lo tanto, los anticuerpos neutralizantes del PRLR son apropiados para tratar endometriosis interna (= adenomiosis uterina) y endometriosis externa en la mujer.

35 Ejemplo 21

Maduración de variantes de anticuerpos:

La maduración de la afinidad de los anticuerpos en un procedimiento de dos pasos donde se combina una mutagénesis por saturación y un análisis de alto rendimiento a base de pocillos para identificar un pequeño número de mutaciones que resultan en aumentos de afinidad. En la primera ronda de maduración de afinidad se introduce una diversificación posicional del anticuerpo de tipo salvaje mediante mutagénesis dirigida a sitio usando casetes NNK-trinucleótido (en donde N representa una mezcla al 25 % de cada uno de los nucleótidos adenina, timina, guanina y citosina y K representa una mezcla al 50 % de cada uno de los nucleótidos timina y guanina) de acuerdo a BMC Biotechnology 7:65, 2007. De esta forma, se introducen todos los 20 aminoácidos en una posición aminoacídica individual. Esta aleatorización posicional se restringe a las seis regiones determinantes de complementariedad (CDR). En una segunda ronda de maduración de afinidad, se recombinaron las sustituciones beneficiosas y se cribaron para mejoras adicionales.

Exploración de variantes de 006-H08 Fab maduras mediante ensayo de fluorescencia de resolución temporal homogéneo (HTRF)

Se incubaron sobrenadantes derivados de E. coli normalizados y dominio extracelular biotinilado del PRLR 8 nM, junto con estreptavidina-europio 1 nM, en una placa de microtitulación de 96 pocillos durante 30 minutos. Luego, se agregaron KF a 200 mM e IgG1 de 006-H08 marcado con Alexa Fluor 647 a 50 nM. Esta mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 5, 20, 35, 50 y 65 minutos, respectivamente. En los puntos de tiempo indicados, se midió la absorción a 665 nm (y 620 nm) usando un EnVision MultilabelReader (Perkin Elmer). Los resultados obtenidos se ilustran en la figura 21.

55 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma AG

<120> Neutralizing Prolactin Receptor Antibodies

<130> 53788

5 <150> EP09075546.3

<151> 10-12-2009

<160> 518

10 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp
1 5

20

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25

<400> 2

Phe Ala Asn Tyr Gly Leu Thr Trp
1 5

30

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35

<400> 3

Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp
1 5

40

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

45

Phe Glu Asp His Gly Met Ser Trp
1 5

50

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp
1 5

55

<210> 6

ES 2 610 654 T3

<211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 6
 Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp
 1 5
 <210> 7
 <211> 19
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 7
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 15 Lys Gly Arg
 <210> 8
 <211> 19
 <212> PRT
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8
 Ala Val Ile Ser Phe Asn Gly Asp Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 25 Lys Gly Arg
 <210> 9
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 9
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly Arg
 35 <210> 10
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 10
 40 Ser Leu Ile Ser Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly Arg
 20
 <210> 11
 <211> 19

ES 2 610 654 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 11

5

Ser Ser Val Ser Asp Thr Gly Thr Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

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

10

<400> 12

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

Lys Gly Arg

15

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 13

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile
1 5 10

25

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 14

Cys Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
1 5

35

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

40

<400> 15

Ala Thr Ser Leu Arg Ala Thr Ala Phe Asp Thr
1 5 10

45

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

ES 2 610 654 T3

<400> 16

Ala Lys Thr Pro Leu Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

5 <210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 17

Ala Arg Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 18

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

25 <210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 19

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

30 <210> 20
<211> 13
<212> PRT
35 <213> *Homo sapiens*

<400> 20

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

40 <210> 21
<211> 13
<212> PRT
45 <213> *Homo sapiens*

<400> 21

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

50 <210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 610 654 T3

<400> 22

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

5

<210> 23
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 23

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

15

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 24

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

25

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

30

<400> 25

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

35

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 26

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

40

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 27

Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser
1 5

50

<210> 28
<211> 7
<212> PRT

ES 2 610 654 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 28

5 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 29

15 Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

25 Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

35 Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Trp Val
1 5 10

<210> 32

35 <211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 32

40 Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

<210> 33

45 <211> 11

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 33

50 Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Leu
1 5 10

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

ES 2 610 654 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

```

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100          105          110

Thr Met Val Ile Val Ser Ser
115

```

5

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 35

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

<210> 36
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 36

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

ES 2 610 654 T3

65		70		75		80									
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Gly	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
		115													

<210> 37
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

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

<210> 38
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 38

ES 2 610 654 T3

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

<210> 39
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 39

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 40

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 41

5

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 42

5

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

Gln

<210> 43
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 43

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

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

<210> 44
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 44

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

<210> 45
<211> 113
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 610 654 T3

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

5 <210> 46
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 46

caggtggaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct	120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcccagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagtcccctt	300
gaaagtcctcg tcgcttttga tatctggggc caagggacaa tggatcatcgt gagctca	357

15 <210> 47
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 47

ES 2 610 654 T3

caggtggaat tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct aactacggcc tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcattta atggagacaa aaaatattac 180
 gcagactccg tgaagggcgc gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagtcccoctt 300
 gaaagtcccg tcgcttttga tatctggggc caaggtaccc tggtcaccgt gagctca 357

<210> 48
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 48

caggtggaat tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgactgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtatcgggt gttagttgga atggcagtag gacgcactat 180
 gcagactctg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagaggaggg 300
 gactttgact actggggcca aggtaccctg gtcaccgtga gctca 345

<210> 49
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 49

caggtggaat tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgag gatcatggca tgagctgggt ccgccaaagt 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctctt attagttggg atgatggaag taataaatac 180
 tacgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc atctccagag acaattccaa gaacacgctg 240
 tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag gacactgccg tgtattactg tgcgacttcc 300
 ctacggggcca cggcttttga tacgtggggc caaggtacac tggtcaccgt gagctca 357

<210> 50
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 50

ES 2 610 654 T3

caggtggaat tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaagt gttagcgata ctggtactga tactcattac 180
 gcagactccg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc aaaaaccct 300

 ctgcacatata gcagtggctg gtactacttt gactactggg gccaaaggtag cctggtcacc 360
 gtgagctca 369

<210> 51
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 51

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcagac attagcagtg ctagtagtta cacaaactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac actgccgtgt attactgtgc gagggggttg 300
 gatgcgcgac ggatggacta ctgggggcaa ggtaccctgg tcacogtgag ctca 354

<210> 52
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 52

gatatcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ctgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcaactc caacatcgga agtaatcctg taaactggta tcagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
 tccgaggatg aggtctgatta ttactgccag tcctatgaca ccggcctgag tgggtgggtg 300
 ttcggcggag gaaccaagtt aaccgtccta ggtcag 336

<210> 53
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 53

ES 2 610 654 T3

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttggtccg gaagctactc caacatcggg ggtaatcctg taaactggta tcagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat ggtaacagca atcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcggta 300
ttcggcggag gaaccaagct gacggtccta ggtcag 336

<210> 54
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 54

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttggtctg gaagcagctc caatatcgga agtaatgatg tatattggta tcagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat gacaataata agcgaccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcttgg 300
gtgttcggcg gaggaaccaa gctgacggtc ctaggtcag 339

<210> 55
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 55

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcctggtctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta tcagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcgccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300
ttcggcggag gaaccaagtt aaccgtccta ggtcag 336

<210> 56
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 56

ES 2 610 654 T3

gatatogtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc	60
tottgtttotg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta tcagcagctc	120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agaaattatc agcgaccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg	240
tcogaggatg aggetgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag tggttcgggtg	300
ttcggcggag gaaccaagtt aaccgtccta ggtcag	336

<210> 57
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 57

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cggggcagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtatcagcag	120
ctcccaggaa cggcccccaa actcctcatc tataggaata atcagcggcc ctcaggggtc	180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cagtgggctc	240
cggtcogagg atgaggctga ttattactgt gcagcatggg atgacagcct gaatggttgg	300
ctgttcggcg gaggaaccaa gttaaccgtc ctaggtcag	339

<210> 58
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 58

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg His Arg Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 59

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 59

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly

ES 2 610 654 T3

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

<210> 60

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 60

ES 2 610 654 T3

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

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 61
<211> 113
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 61

ES 2 610 654 T3

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

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

Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

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

Ala

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 62

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

ES 2 610 654 T3

Gln Gly Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Leu Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ala

<210> 63
<211> 108
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 63

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

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

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

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

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

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

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

5

10

ES 2 610 654 T3

<210> 64
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 64

```
gaggtgcagc tcgtggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
agctgcgccg tgagcggcctt caccttcagc agctacggca tgagctgggt gcgccaggct      120
cctggcaagg gactggaatg ggtggccacc gtgtccagcg gcggcaccta cacctactac      180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcctgtg actactgcgc cagacaccgg      300
ggcaactact acgccaccta ctactatgcc atggactact ggggccaggg caccctggtg      360
accgtgagct ca                                                                372
```

10

<210> 65
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 65

```
gaggtgcagc tcgtggagtc tggcggcgac ctggtgaagc ctggcggcag cctgaagctg      60
tcctgcgccg tgagcggcctt caccttcagc agctacggca tgagctgggt gcgccagacc      120
cccgacaaga gactggaatg ggtggcaacc gtgtctagcg gcggcaccta cacctactac      180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa caccctgtac      240
ctgcagatgt ccagcctgaa gtccgaggac agcgccatgt actattgcgc cagacatcgg      300
ggcaactact acgccaccta ctactatgcc atggactact ggggccaggg caccagcgtg      360
accgtgagct ca                                                                372
```

20

<210> 66
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 66

ES 2 610 654 T3

gacgtgcagc tcgtggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggaag ccggaaactg 60
 tcctgcgctg ccagcggctt cgccttcagc agcttcggca tgcagtgggt gcgccaggcc 120
 cccgagaagg gcctggaatg ggtggcctac atcagcagcg gcagcagcac catctactac 180
 gccgacaccg tgaagggccg gttcaccatc agcagagaca accccaagaa taccctgttc 240
 ctgcagatga ccagcctgcg gagcgaggac accgccatgt actactgcgt gcggagcggc 300
 agagactact ggggccaggg caccagcgtg accgtgagct ca 342

<210> 67
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 67

gatatcgtgc tgacccagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggcga gcggggccacc 60
 atcaactgca aggccagcaa gtccgtgagc accagcggct acacctacat gcaactggtat 120
 cagcagaagc ccggccagcc cccaagctg ctgatctacc tggccagcaa ccgggagagc 180
 ggcgtgcccg accggtttag cggcagcggc tccggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
 cccgtgcagg ccgaggacgt ggccacctac tactgccagc acagcggcga gctgcccccc 300
 agcttcggcc agggcaccaa gctggaaatc aagcgggcc 339

<210> 68
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 68

gatatcgtgc tgacccagag ccccgccagc ctggctgtgt ctctgggcca gggcgccacc 60
 atcagctgcc gggccagcaa gtccgtgagc accagcggct acacctacat gcaactggtat 120
 cagcagaagc ccggccagcc cccaagctg ctgatctacc tggccagcaa cctggaaagc 180
 ggcgtgcccg ccagattcag cggcagcggc tccggcaccg acttcaccct gaacatccac 240
 cccgtggagg aagaggacgc cgccacctac tactgccagc acagcggcga gctgccccct 300
 agctttggcg gcggaacaaa gctggaaatc aagcgggcc 339

<210> 69
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 610 654 T3

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 69

```

agcatcgtga tgacccagac cccaagtgc ctgctggtgt ctgccggcga cagagtgacc      60
atcacctgca aggccagcca gggcgtgagc aacgacgtgg cctggttcca gcagaagccc      120
ggccagagcc ccaagctgct gatctacagc gccagcaccg ggtacaccgg cgtgcccgac      180
agactgaccg gctccggcta cggcacgat  ttacacctca ccatcaaac cgtgcaggcc      240
gaggacctgg ccgtgtactt ctgccagcag gactacacca gccccacctt tggcggcgga      300

acaaagctgg aaatcaagcg ggcc                                             324

```

5

<210> 70

<211> 222

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 70

ES 2 610 654 T3

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

<210> 71
 <211> 666
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 71

ES 2 610 654 T3

```

cagttacctc ctggaaaacc tgagatcttt aaatgtcgtt ctcccaataa ggaaacattc      60
acctgctggt ggaggcctgg gacagatgga ggacttccta ccaattattc actgacttac      120
cacaggggaag gagagacact catgcatgaa tgtccagact acataaccgg tggccccaac      180
tcctgccact ttggcaagca gtacacctcc atgtggagga catacatcat gatggtcaat      240
gccactaacc agatgggaag cagtttctcg gatgaacttt atgtggacgt gacttacata      300
gttcagccag accctccttt ggagctggct gtggaagtaa aacagccaga agacagaaaa      360
ccctacctgt ggattaaatg gtctccacct accctgattg acttaaaaac tggttggttc      420
acgctcctgt atgaaattcg attaaaaccc gagaaagcag ctgagtggga gatccatttt      480
gctgggcagc aaacagagtt taagattctc agcctacatc caggacagaa ataccttgtc      540
caggttcgct gcaaaccaga ccatggatac tggagtgcac ggagtccagc gaccttcatt      600
cagataccta gtgacttcac catgaatgat atcgagggcc gcatggacca ccaccaccac      660
caccac                                                                    666

```

<210> 72
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 72

```

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

Lys Glu Thr Phe Thr Cys Trp Trp Asn Pro Gly Ser Asp Gly Gly Leu
20          25          30

Pro Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Tyr Ser Lys Glu Gly Glu Lys Asn Thr
35          40          45

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

Ser Lys Gln Tyr Thr Ser Ile Trp Lys Ile Tyr Ile Ile Thr Val Asn
65          70          75          80

Ala Thr Asn Glu Met Gly Ser Ser Thr Ser Asp Pro Leu Tyr Val Asp

```

ES 2 610 654 T3

					85						90					95
Val	Thr	Tyr	Ile	Val	Glu	Pro	Glu	Pro	Pro	Arg	Asn	Leu	Thr	Leu	Glu	
			100					105					110			
Val	Lys	Gln	Leu	Lys	Asp	Lys	Lys	Thr	Tyr	Leu	Trp	Val	Lys	Trp	Leu	
		115					120					125				
Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asp	Val	Lys	Thr	Gly	Trp	Phe	Thr	Met	Glu	Tyr	
	130					135					140					
Glu	Ile	Arg	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Ala	Asp	Glu	Trp	Glu	Ile	His	Phe	
145					150					155					160	
Thr	Gly	His	Gln	Thr	Gln	Phe	Lys	Val	Phe	Asp	Leu	Tyr	Pro	Gly	Gln	
			165						170					175		
Lys	Tyr	Leu	Val	Gln	Thr	Arg	Cys	Lys	Pro	Asp	His	Gly	Tyr	Trp	Ser	
			180					185					190			
Arg	Trp	Gly	Gln	Glu	Lys	Ser	Ile	Glu	Ile	Pro	Asn	Asp	Phe	Thr	Leu	
		195					200					205				
Lys	Asp	Ile	Glu	Gly	Arg	Met	Asp	His	His	His	His	His	His	His		
	210					215						220				

<210> 73
 <211> 666
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

 <400> 73

ES 2 610 654 T3

```

cagtcaccac ctggaaaacc tgaaatccac aaatgtcgtt cccctgacaa ggaaacattc      60
acctgctggt ggaatcctgg gtcagatgga ggactcccca ccaattattc attgacatac      120
agcaaagaag gagagaaaaa cacctatgaa tgtccagact acaaaaccag tggccccaat      180
tcctgtttct ttagcaagca gtacacttcc atatggaaaa tatacatcat cacagtaaat      240
gccacgaacg aaatgggaag cagtacctcg gatccacttt atgtggatgt gacttacatt      300
gttgaaccag agcctcctcg gaacctgact ttagaagtga aacaactaaa agacaaaaaa      360
acatatctgt gggtaaaatg gttgccacct accataactg atgtaaaaac tggttggttt      420
acaatggaat atgaaattcg attaaagtct gaagaagcag atgagtggga gatccacttc      480
acaggtcatc aaacacaatt taagggtttt gacttatatc caggacaaaa gtatcttgtc      540
cagactcgct gcaagccaga ccatggatac tggagtagat ggggccagga gaaatctatt      600
gaaataccaa atgacttcac cttgaaagac atcgagggcc gcatggacca ccaccaccac      660

caccac                                                                666

```

5 <210> 74
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 74

```

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

```

Lys Gly Arg

15 <210> 75
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 75

```

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

```

Lys Gly Arg

25 <210> 76
 <211> 19
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 76

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

5 Lys Gly Arg

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15 <400> 77

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

Lys Gly Arg

<210> 78

20 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 78

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Ser Ser Pro Val Asn
1 5 10

30 <210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

35 <220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 79

40 <210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

45 <210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

50 <210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 80

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

5 <210> 81
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 81

Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Ser Asn Pro Val Asn
1 5 10

15 <210> 82
<211> 13
<212> PRT
20 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 82

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

30 <210> 83
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 83

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

40 <210> 84
<211> 13
<212> PRT
45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

50 <400> 84

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

55 <210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 85

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

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 86

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

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 87

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

<210> 88

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 88

Ser Gly Leu Asn Ser Asn Val Gly Gly Ser Pro Val Asn
1 5 10

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 89

Ser Gly Leu Asn Asp Asn Val Gly Gly Ser Pro Val Asn
1 5 10

$\langle 210 \rangle$ 90

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 90

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser Gly Met Trp Val
 1 5 10

10

<210> 91
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 91

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser Ser Met Trp Val
 1 5 10

25

<210> 92
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 92

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ala Ser Met Trp Val
 1 5 10

35

<210> 93
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

45

<400> 93

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ala Gly Met Trp Val
 1 5 10

50

<210> 94
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 94

ES 2 610 654 T3

		Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Leu	Ser	Met	Trp	Val
		1				5					10		
5	<210> 95												
	<211> 12												
	<212> PRT												
	<213> Secuencia Artificial												
10	<220>												
	<223> Anticuerpo PRLR maduro												
	<400> 95												
		Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Ser	Ser	Met	Trp	Val
		1				5					10		
15	<210> 96												
	<211> 12												
	<212> PRT												
	<213> Secuencia Artificial												
20	<220>												
	<223> Anticuerpo PRLR maduro												
	<400> 96												
		Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Leu	Gly	Gly	Trp	Val
		1				5					10		
25	<210> 97												
	<211> 12												
	<212> PRT												
30	<213> Secuencia Artificial												
	<220>												
	<223> Anticuerpo PRLR maduro												
35	<400> 97												
		Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Ala	Ser	Gly	Trp	Val
		1				5					10		
40	<210> 98												
	<211> 12												
	<212> PRT												
	<213> Secuencia Artificial												
45	<220>												
	<223> Anticuerpo PRLR maduro												
	<400> 98												
		Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Thr	Gly	Ser	Ser	Gly	Trp	Val
		1				5					10		
50	<210> 99												
	<211> 12												
	<212> PRT												
	<213> Secuencia Artificial												
55	<220>												
	<223> Anticuerpo PRLR maduro												

ES 2 610 654 T3

<400> 99

Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Ser Gly Gly Trp Val
1 5 10

5 <210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 100

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu Ser Gly Trp Val
1 5 10

15 <210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 101

Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu Gly Gly Trp Val
1 5 10

30 <210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
35 <223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 102

Phe Ser Ser Tyr Trp Asn His Trp
1 5

40 <210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
45 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
50 <400> 103

Phe Ser Ser Tyr Trp Trp His Trp
1 5

55 <210> 104
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>

ES 2 610 654 T3

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 104

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 105

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 106

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 107

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1

5

10

15

Lys Gly Arg

<210> 108

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 108

Ser Asp Ile Ser Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

10

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 109

20

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

Lys Gly Arg

$\langle 210 \rangle$ 110

<211> 19

25

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 110

Ser Asp Ile Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

35

<210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

40

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

$\langle 400 \rangle$ 111

ES 2 610 654 T3

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

Lys Gly Arg

<210> 112
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 112

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

Lys Gly Arg

<210> 113
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 113

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

Lys Gly Arg

<210> 114
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 114

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 115
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 115

5

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 116

<211> 19

10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 116

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

Lys Gly Arg

20

<210> 117

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 117

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

Lys Gly Arg

30

<210> 118

<211> 19

<212> PRT

35

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

40

<400> 118

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

Lys Gly Arg

<210> 119

45

<211> 19

ES 2 610 654 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 119

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

Lys Gly Arg
 10
 <210> 120
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 120
 20

Ser Asp Met Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

Lys Gly Arg
 <210> 121
 <211> 19
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 30 <400> 121

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

Lys Gly Arg
 35 <210> 122
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 122

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

Lys Gly Arg

5 <210> 123
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 123

Ser Asp Arg Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

15 <210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 124

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

Lys Gly Arg

25 <210> 125
<211> 19
<212> PRT
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

35 <400> 125

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

Lys Gly Arg

40 <210> 126
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
45 <223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 126

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

Lys Gly Arg

5 <210> 127
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 127

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

Lys Gly Arg

15 <210> 128
<211> 19
<212> PRT
20 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
25 <400> 128

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

Lys Gly Arg

30 <210> 129
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
35 <223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 129

Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Arg

40 <210> 130
<211> 19

ES 2 610 654 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 5 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 130

 Ser Asp Met Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

 Lys Gly Arg
 10
 <210> 131
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 131
 20
 Ser Asp Met Ala Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

 Lys Gly Arg

 <210> 132
 <211> 19
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 30
 <400> 132

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

 Lys Gly Arg
 35
 <210> 133
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 133

 Ser Asp Met Ser Trp Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15

 Lys Gly Arg
 45

ES 2 610 654 T3

<210> 134
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 134
 10
 Ser Asp Ile Ser Trp Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly Arg
 <210> 135
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 20
 <400> 135
 Thr Gly Gln Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
 1 5 10
 <210> 136
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 30
 <400> 136
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly Tyr Val Val His
 1 5 10
 35
 <210> 137
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 137
 45
 Thr Gly Val Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
 1 5 10
 50
 <210> 138
 <211> 7
 <212> PRT

5	<213> Secuencia Artificial						
	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 138						
		Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Gln Ser
		1				5	
10	<210> 139						
	<211> 7						
	<212> PRT						
	<213> Secuencia Artificial						
15	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 139						
		Arg	Asn	Asn	Val	Arg	Pro Ser
		1				5	
20	<210> 140						
	<211> 7						
	<212> PRT						
	<213> Secuencia Artificial						
25	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 140						
		Arg	Asn	Asn	Val	Arg	Gln Ser
		1				5	
30	<210> 141						
	<211> 7						
	<212> PRT						
	<213> Secuencia Artificial						
35	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 141						
		Arg	Asn	Asn	Trp	Arg	Pro Ser
		1				5	
40	<210> 142						
	<211> 7						
	<212> PRT						
	<213> Secuencia Artificial						
45	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 142						
		Arg	Asn	Asn	Trp	Arg	Gln Ser
		1				5	
50	<210> 143						
	<211> 7						
	<212> PRT						
	<213> Secuencia Artificial						
55	<220>						
	<223> Anticuerpo PRLR maduro						
	<400> 143						
		Arg	Asn	Asn	Trp	Arg	Gln Ser
		1				5	

<210> 143
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

```

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
    
```

<210> 144
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 144

ES 2 610 654 T3

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

<210> 145
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 145

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 146

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 148

5

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 149

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 150

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 150

ES 2 610 654 T3

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

<210> 151
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 151

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 152

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 153
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 153

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 154
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 154

5

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 155

15

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 156

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 157

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 158
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 158

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 159

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 160

5

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 161

<211> 119

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 161

ES 2 610 654 T3

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

<210> 162
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 162

ES 2 610 654 T3

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

<210> 163
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 163

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 164

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 164

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 165
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 165

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 166
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 166

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
85 90 95

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

- 5 <210> 167
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 167

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 168

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 169

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 169

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

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
85 90 95

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

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 170

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ala
85 90 95

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

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 171

```

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

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

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

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

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

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

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
          100          105          110

```

- 5 <210> 172
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
- <400> 172

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
85 90 95

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

<210> 173

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 173

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 174

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 174

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

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

Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

ES 2 610 654 T3

35

40

45

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Leu
85 90 95

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

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 175

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

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

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

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

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

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

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

<210> 176

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 610 654 T3

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 176

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

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

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

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

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

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

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

5

<210> 177

$\langle 211 \rangle$ 112

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 177

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 178

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 178

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 179

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 179

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

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

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

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

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

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

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

<210> 180

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 180

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Glu Gly Ser
85 90 95

Gly Met Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 181

<211> 80

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 181

5

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

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

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

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

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

<210> 182

<211> 112

10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 182

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

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

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

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

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

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

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

<210> 183
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 183

10

```

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

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

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

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

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

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

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

<210> 184
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 184

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 185

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 185

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 186

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 186

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

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

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

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

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

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

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

<210> 187

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 187

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

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5 <210> 188
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 188

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

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

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

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15 <210> 189
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 189

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 190

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 190

ES 2 610 654 T3

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

<210> 191
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 191

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 192

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 192

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

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

ES 2 610 654 T3

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 193

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 193

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5

<210> 194
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 194

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15

<210> 195
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 195

ES 2 610 654 T3

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

<210> 196

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 196

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 197

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 197

ES 2 610 654 T3

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

<210> 198
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 198

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 199

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

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5 <210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 200

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15 <210> 201
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 201

ES 2 610 654 T3

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

<210> 202

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 202

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 203

$\langle 211 \rangle$ 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 203

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 204

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 205

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 205

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 206

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 207

ES 2 610 654 T3

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

<210> 208
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 208

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 209

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 210

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 210

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 211

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 211

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5 <210> 212
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 212

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15 <210> 213
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 213

ES 2 610 654 T3

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

<210> 214
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 214

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 215

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 215

ES 2 610 654 T3

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

<210> 216
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 216

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

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 217

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 217

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 218
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 218

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

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

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

Ser Asp Met Ser Trp Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 219
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 219

ES 2 610 654 T3

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

<210> 220
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 220

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 221

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 221

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 222

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 222

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 223

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 223

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5 <210> 224
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 224

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15 <210> 225
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 225

ES 2 610 654 T3

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

<210> 226
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 226

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 227

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 227

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 228

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 228

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

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 229

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 229

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 230
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 230

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 231
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 231

ES 2 610 654 T3

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

<210> 232
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 232

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 233
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 233

ES 2 610 654 T3

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

<210> 234
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 234

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

ES 2 610 654 T3

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 235

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 235

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

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

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

Ser Asp Met Ala Arg Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 236
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 236

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 237
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 237

ES 2 610 654 T3

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

<210> 238
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 238

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 239

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 239

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ser Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 240

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 240

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

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

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 241

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 241

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 610 654 T3

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

5 <210> 242
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 242

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

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

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

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

15 <210> 243
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 243

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

<210> 244
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 244

ES 2 610 654 T3

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

<210> 245
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 245

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 246

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 246

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

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

ES 2 610 654 T3

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

Ser Asp Met Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 247

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 248
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 248

```

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

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

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

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
          115
    
```

<210> 249
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 249

ES 2 610 654 T3

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

<210> 250

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 250

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 251

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Met Ala Ser Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 252

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 253

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 253

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 254
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 254

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 255
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 255

ES 2 610 654 T3

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

<210> 256
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 256

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 257

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 257

ES 2 610 654 T3

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

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

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

Ser Asp Ile Ser Arg Leu Ser Pro Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 258

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Thr Ser Ser
115

<210> 259

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 259

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

ES 2 610 654 T3

Gln

5 <210> 260
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 10 <400> 260

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

Gln

15 <210> 261
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 20 <400> 261

ES 2 610 654 T3

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

Gln

<210> 262
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 262

ES 2 610 654 T3

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

Gln

<210> 263
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 263

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 264
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 264

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 265
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 265

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

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

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

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

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

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

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

ES 2 610 654 T3

<210> 266
 <211> 113
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 10 <400> 266

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

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

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

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

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

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

 Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 Gln

<210> 267
 15 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 <400> 267

ES 2 610 654 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 268

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 268

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 269
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 269

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 270

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 270

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 271
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 271

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

ES 2 610 654 T3

<210> 272
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 272

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 273
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 273

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Gly Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 274
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 274

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Phe Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 275
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 275

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Leu Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 276
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 276

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 277

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 277

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 278
 <211> 113
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 10 <400> 278

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

 Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

 Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

 Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

 Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 Gln

<210> 279
 <211> 113
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 <400> 279

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

ES 2 610 654 T3

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 280

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 280

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 281
 <211> 113
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 10 <400> 281

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
 20 25 30

 Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

 Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

 Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

 Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 Gln

<210> 282
 15 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 <400> 282

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 283
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 283

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 284
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 284

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 285

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 285

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 286

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 286

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

ES 2 610 654 T3

<210> 287
 <211> 113
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 10 <400> 287

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1          5          10          15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
          20          25          30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35          40          45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50          55          60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65          70          75          80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
          85          90          95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100          105          110
  
```

Gln

<210> 288
 15 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 <400> 288

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1          5          10          15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
          20          25          30
  
```

ES 2 610 654 T3

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 289
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 289

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

5 <210> 290
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 290

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Tyr	Gly
			20					25					30		
Tyr	Val	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu
		35					40					45			
Leu	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Gln	Arg	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu
65					70					75					80
Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser
				85					90					95	
Leu	Asn	Gly	Trp	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
			100					105					110		

Gln

15 <210> 291
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 291

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 292

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 292

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 293
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 293

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 294
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 294

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

ES 2 610 654 T3

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 295
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 295

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 296
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 296

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 297
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 297

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 298

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 298

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 299

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 299

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 300
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 300

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Gln Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

ES 2 610 654 T3

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 301

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 301

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 302
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 302

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1           5           10           15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
          20           25           30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35           40           45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50           55           60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65           70           75           80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
          85           90           95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100          105          110
    
```

Gln

<210> 303
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 303

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 304

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 304

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 305
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 305

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 306

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 306

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 307
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 307

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Thr Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

5 <210> 308
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 308

Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Gly
			20					25					30		
Tyr	Val	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu
		35					40					45			
Leu	Ile	Tyr	Arg	Asn	Asn	Trp	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu
65					70					75					80
Arg	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser
				85					90					95	
Leu	Asn	Gly	Trp	Leu	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
			100					105					110		

Gln

15 <210> 309
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 309

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 310

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 310

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 311
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 311

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 312

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 312

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 313
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 313

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

5 <210> 314
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10 <400> 314

```

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1          5          10          15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
          20          25          30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35          40          45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50          55          60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65          70          75          80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
          85          90          95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100          105          110

```

Gln

15 <210> 315
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 315

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 316
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 316

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 317
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 317

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 318

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 318

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 319
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 319

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 320
 <211> 113
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 10 <400> 320

 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

 Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

 Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

 Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

 Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

 Gln

 <210> 321
 15 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Anticuerpo PRLR maduro

 <400> 321

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 322

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 322

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Val Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 323
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 323

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 324
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 324

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 325
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 325

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

ES 2 610 654 T3

<210> 326
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 326

10

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 327
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 327

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 328
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 328

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

ES 2 610 654 T3

<210> 329
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

10

<400> 329

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Trp Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

Gln

<210> 330
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

20

<400> 330

ES 2 610 654 T3

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Gln Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 331
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 331

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 332
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 332

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaaat	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaataattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagcagc	357

<210> 333
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 333

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaataattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

<210> 334
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 334

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaataattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

<210> 335

<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 335

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgcgtg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

10

<210> 336
<211> 357
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

20 <400> 336

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgcgtg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc      357

```

25 <210> 337
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 337

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 338
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 338

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 339
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 339

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaaat ggttgcagtt attagctttg atggcaccaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 340
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

5 <400> 340

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaattattat	180
gccgatagcg	tgaaagggtcg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttgggggt	cagggcaccc	tggttacogt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

10 <210> 341
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 341

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaattattat	180
gccgatagcg	tgaaagggtcg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttgggggt	cagggcaccc	tggttacogt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

20 <210> 342
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 342

30

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaatattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

<210> 343
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 343

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaaat	ggttgcagtt	attagctttg	atggcagcaa	taaatattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagcagc	357

<210> 344
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 344

gaagttcagc	tgctggaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcggttt	tacctttgat	gattatggta	tgagctgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaag	gtctggaatg	ggttgcagtt	attagctatg	atggcagcaa	taaatattat	180
gccgatagcg	tgaaaggctg	ctttaccatt	agccgtgata	atagccagaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tcgagaagat	accgcagttt	attattgtgc	aagtccgctg	300
gaaagtccgg	ttgcatttga	tatttggggg	cagggcaccc	tggttaccgt	tagctcagca	360
tatatgcagc						370

5	<210> 345		
	<211> 370		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 345		
	gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggtaaag gtctggaatg gggtgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat	180	
15	gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat	240	
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg	300	
	gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca	360	
	tatatgcagc	370	
	<210> 346		
20	<211> 357		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
25	<400> 346		
	gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcggttt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggtaaag gtctggaaat gggtgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat	180	
	gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat	240	
30	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg	300	
	gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc	357	
	<210> 347		
	<211> 357		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
30	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 347		

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaaat gggtgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagcagc 357

<210> 348
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 348

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaaat gggtgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca 360
tatatgcagc 370

<210> 349
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 349

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaaag gtctggaatg gggtgcagtt attagctttg atggcagcaa taaatattat 180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgctg 300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca 360
tatatgcagc 370

<210> 350
<211> 370

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 350

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300
gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

10 <210> 351
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 351

```

20 gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat      180
gccgatagcg tgaaagggtcg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtccgctg      300

gaaagtccgg ttgcatttga tatttgggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca      360
tatatgcagc                                     370

```

25 <210> 352
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 352

	gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60
	agctgtgcag caagcgggtt tacctttgat gattatggta tgagctgggt tcgtcaggca	120
	ccgggtaaag gtctggaatg ggttgcagtt attagctatg atggcagcaa taaatattat	180
	gccgatagcg tgaaaggctg ctttaccatt agccgtgata atagccagaa taccctgtat	240
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgtgc aagtcgcgtg	300
	gaaagtccgg ttgcatttga tatttggggt cagggcaccc tggttaccgt tagctcagca	360
	tatatgcagc	370
5	<210> 353 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <223> Anticuerpo PRLR maduro <400> 353	
	cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtagcg gtctgaatag caatgttgggt agcagcccg tgaattggta tcagcagctg	120
	cctggtagag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
	gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtgggtt	300
	tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtagc	336
15	<210> 354 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
20	<220> <223> Anticuerpo PRLR maduro <400> 354	
	cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtagcg gtagcaatag caatattgggt ggcaaccg tgaattggta tcagcagctg	120
	cctggtagag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
	gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcag catgtgggtt	300
25	tttaataata acaccaaact aaccattcta aatcaa	336
30	<210> 355 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

5 <400> 355

cagagcggtc	tgacccagcc	tccgagcgca	agcggtagac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtagcg	gtagcaatag	caatattggg	gggaatccgg	tgaattggta	tcagcagctg	120
cctggtagac	caccgaaact	gctgatttat	gataataata	aacgtccgag	cggtgttccg	180
gatcggttta	gcggtagtaa	aagcggcacc	agcgcaagcc	tggcaattag	cggtctgcgt	240
agcgaagatg	aagcagatta	ttattgccag	agctatgata	ccggtctgag	cggttggggt	300
tttgggtggtg	gcaccaaact	gaccgttctg	ggtcag			336

<210> 356
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 356

cagagcggtc	tgacccagcc	tccgagcgca	agcggtagac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtagcg	gtagcaatag	caatattggg	agctcgccgg	tgaattggta	tcagcagctg	120
cctggtagac	caccgaaact	gctgatttat	gataataata	aacgtccgag	cggtgttccg	180
gatcggttta	gcggtagtaa	aagcggcacc	agcgcaagcc	tggcaattag	cggtctgcgt	240
agcgaagatg	aagcagatta	ttattgccag	agctatgata	ccggtctgag	cggttggggt	300
tttgggtggtg	gcaccaaact	gaccgttctg	ggtcag			336

<210> 357
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 357

30

cagagcggtc	tgacccagcc	tccgagcgca	agcggtagac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtagcg	gtctgaatag	caatattggg	ggcagcccg	tgaattggta	tcagcagctg	120
cctggtagac	caccgaaact	gctgatttat	gataataata	aacgtccgag	cggtgttccg	180
gatcggttta	gcggtagtaa	aagcggcacc	agcgcaagcc	tggcaattag	cggtctgcgt	240
agcgaagatg	aagcagatta	ttattgccag	agctatgatg	aaggtctgag	cggttggggt	300
tttgggtggtg	gcaccaaact	gaccgttctg	ggtcag			336

<210> 358

	<211> 336	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 358	
	cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtagcg gtctgaatag caatattggg ggcagcccg tgaattggta tcagcagctg	120
	cctggtagag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
	gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgct	240
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtgcgag catgtgggtt	300
10	tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336
	<210> 359	
	<211> 336	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
20	<400> 359	
	cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtagcg gtctgaatga taatgttggg ggcagcccg tgaattggta tcagcagctg	120
	cctggtagag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgtccg	180
	gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgct	240
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtgcggg catgtgggtt	300
	tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336
25	<210> 360	
	<211> 336	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 360	

ES 2 610 654 T3

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtctgaatag caatggttgg agcaaccgga tgaattggta tcagcagctg 120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aagggtctggg cgggttgggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 361
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 361

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtctgaatga taatggttgg ggcagcccgga tgaattggta tcagcagctg 120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtgggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 362
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 362

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggg agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aagggtctgag cgggttgggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag 336

<210> 363
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 363

5

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtgcgag cggttggggtt	300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

<210> 364

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 364

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggttctag cggttggggtt	300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

20

<210> 365

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 365

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatgttggt ggcaaccogg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtagcgg cggttggggtt	300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

30

<210> 366

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

5

<400> 366

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctggg ggggtggggtt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

10

<210> 367

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 367

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag catgtggggtt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

20

<210> 368

<211> 336

<212> ADN

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 368

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
agctgtagcg gtctgaatag caatgttggt ggcagcccg tgaattggta tcagcagctg	120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180
gatcgtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt	240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgatg aaggtagcgg catgtggggtt	300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336

5	<210> 369		
	<211> 336		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 369		
	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtagcg gtctgaatga taatgttggt agcaaccgga tgaattggta tcagcagctg	120	
	cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180	
15	gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240	
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtagcag catgtgggtt	300	
	tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336	
	<210> 370		
	<211> 336		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 370		
25	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtagcg gtagcaatag caatattggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg	120	
	cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg	180	
	gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cggctctgcgt	240	
	agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cgggttgggtt	300	
30	tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag	336	
	<210> 371		
	<211> 336		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 371		

ES 2 610 654 T3

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtagcaatag caatattggg agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
cctgggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cgggtggggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtagc 336

<210> 372
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 372

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtcttaatag caatattggg agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
cctgggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cgggtggggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtagc 336

<210> 373
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 373

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtagcg gtagcaatga taatattggg agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg 120
cctgggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg 180
gatcggtttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt 240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cgggtggggtt 300
tttgggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtagc 336

<210> 374
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 374

```

cagagcggtc tgacccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtagcg gtagcaatag caatgtgggt agcaatccgg tgaattggta tcagcagctg    120
cctggtacag caccgaaact gctgatttat gataataata aacgtccgag cgggtgttccg    180
gatcggttta gcggtagtaa aagcggcacc agcgcaagcc tggcaattag cgggtctgcgt    240
agcgaagatg aagcagatta ttattgccag agctatgata ccggtctgag cgggttgggtt    300
tttggtggtg gcaccaaact gaccgttctg ggtcag                                336

```

5

<210> 375

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 375

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg    60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca    120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgacggc tgagcccgta taccaattat    180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat    240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg    300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

20

<210> 376

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 376

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg    60
agctgtgcag caagcggttt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca    120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggc tgagcccgta taccaattat    180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agcogtgata atagcaaaaa taccctgtat    240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg    300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

30

<210> 377

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

5

<400> 377

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

10

<210> 378

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 378

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

20

<210> 379

<211> 354

<212> ADN

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 379

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggc tgagcccgtg taccaattat	180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

ES 2 610 654 T3

5	<210> 380		
	<211> 354		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 380		
	gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaaggc tgagcccgta taccaattat	180	
15	gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240	
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300	
	gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354	
	<210> 381		
	<211> 354		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 381		
25	gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggc caagcccgta taccaactat	180	
	gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240	
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300	
30	gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354	
	<210> 382		
	<211> 354		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 382		

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 383
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 383

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggc tgagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 384
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 384

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggc tgagcccgta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 385
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 385

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacgcg caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

5

<210> 386

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 386

15

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccgcc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 387

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 387

25

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcaggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

30

<210> 388

<211> 354

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 388

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300

gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10 <210> 389
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 389

```

20 gaagttcagc tgctggaaag cggtggtggt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
    agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
    ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
    gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
    ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
    gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

25 <210> 390
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

30 <400> 390

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 391
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 391

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 392
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 392

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggg caagcccgtta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 393
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 393

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaaggg caagcccgtg taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

5

<210> 394

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 394

15

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggc ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcagcc tgagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 395

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 395

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggc ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcagcc tgagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

30

<210> 396

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 396

5

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaaggctcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgccc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 397
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 397

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaaggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgccc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

20

<210> 398
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 398

30

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcggttt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaaggctcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgccc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 399
<211> 354

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 399

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10

<210> 400
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 400

20

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

25

<210> 401
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 401

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```


ES 2 610 654 T3

5	<210> 402	
	<211> 354	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 402	
	gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
	agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
	ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcagcta taccaactat	180
15	gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
	gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccggttac cagc	354
	<210> 403	
	<211> 354	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 403	
25	gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
	agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
	ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcccgtg taccaattat	180
	gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg	300
30	gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccggttac cagc	354
	<210> 404	
	<211> 354	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 404	

ES 2 610 654 T3

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagcaggg caagcccgta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 405
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 405

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 406
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 406

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagctggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 407
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 407

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat cgtagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

5 <210> 408
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 408

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

15 <210> 409
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 409

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attgagcagcg caagcagcta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

30 <210> 410
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 610 654 T3

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 410

5

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagctggg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 411

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 411

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagccgtg caagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

20

<210> 412

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 412

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcc tgagcagcta taccaattat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

30

<210> 413

ES 2 610 654 T3

<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 413

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggttt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10

15 <210> 414
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

20 <400> 414

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggttt taccttttagc agctattgga tgcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggtagcgat attagcagcg caagcagcta taccggttat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

25 <210> 415
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 415

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaaggc tgagcccgta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 416
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 416

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggg caagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 417
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 417

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacgcg caagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 418
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 418

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 419

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 419

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 420

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 420

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagt agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacgcg caagcccgtg taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 421

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

5 <400> 421

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 422
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 422

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcaggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

20

<210> 423
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 423

30

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

<210> 424
<211> 354

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 424

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggg caagcccgta tacgggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10 <210> 425
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 425

```

20 gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
   agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
   ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcagcta taccaactat      180
   gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
   ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
   gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

25 <210> 426
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 426

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

5	<210> 427		
	<211> 354		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 427		
	gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcaggc tgagcagcta taccaactat	180	
15	gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240	
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300	
	gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354	
	<210> 428		
	<211> 354		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 428		
25	gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgt ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg	60	
	agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120	
	ccgggttaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcg caagcccgtg taccggctat	180	
	gcagatagcg tgaaaggctg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240	
	ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300	
30	gatgcacgtc gtatggatta ttgggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354	
	<210> 429		
	<211> 354		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 429		

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgacgcg caagcagcta taccaactat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 430
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 430

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggc tgagcccgta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 431
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 431

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaagcc tgagcccgta taccggctat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 432
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 432

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgacacgg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

5 <210> 433
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 433

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

15
 <210> 434
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 434

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcacggc tgagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

30 <210> 435
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

5 <400> 435

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgg ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagcagcc tgagcagcta taccggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10 <210> 436
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 436

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgg ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgcacggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

20 <210> 437
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 437

30

```

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtgg ctggttcagc ctggtggtag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atgagccggc tgagcccgta taccaattat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

35 <210> 438
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

5

<400> 438

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgacgcc tgagcccgtat tacggctat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

10

<210> 439

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 439

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atggcaagcc tgagcagcta taccaactat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

20

<210> 440

<211> 354

<212> ADN

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 440

gaagttcagc tgctggaaag cggtaggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg	60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca	120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccgcc tgagcagcta taccaactat	180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat	240
ctgcagatga atagcctgog tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg	300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc	354

<210> 441

ES 2 610 654 T3

<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 441

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattggt ggcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggg caagcagcta taccaactat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

10

<210> 442
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

20 <400> 442

```

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg      60
agctgtgcag caagcgggtt taccttttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca      120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggg caagcccgtg taccggctat      180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat      240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtggtctg      300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc          354

```

25

<210> 443
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 443

ES 2 610 654 T3

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaagcg caagcagcta taccggctat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 444
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 444

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcgcaagcg caagcagcta taccggctat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 445
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 445

gaagttcagc tgctggaaag cgggtggtggt ctggttcagc ctggtggttag cctgcgtctg 60
agctgtgcag caagcgggtt tacctttagc agctattgga atcattgggt tcgtcaggca 120
ccgggtaaag gtctggaatg ggtagcgat atcagccggc tgagcccgta taccaattat 180
gcagatagcg tgaaagggtcg ttttaccatt agccgtgata atagcaaaaa taccctgtat 240
ctgcagatga atagcctgcg tgcagaagat accgcagttt attattgcgc acgtgggtctg 300
gatgcacgtc gtatggatta ttggggtcag ggcaccctgg ttaccgttac cagc 354

<210> 446
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 446

gaagttcagc	tgctggaaaag	cggtggtggt	ctggttcagc	ctggtggtag	cctgcgtctg	60
agctgtgcag	caagcgggtt	tacctttagc	agctattgga	atcattgggt	tcgtcaggca	120
ccgggtaaaag	gtctggaatg	ggttagcgat	atcagccggg	caagcccgtg	taccaactat	180
gcagatagcg	tgaaaggctg	ttttaccatt	agccgtgata	atagcaaaaa	taccctgtat	240
ctgcagatga	atagcctgcg	tgacagaagat	accgcagttt	attattgcgc	acgtgggtctg	300
gatgcacgtc	gtatggatta	ttgggggtcag	ggcacccctgg	ttaccgttac	cagc	354

5 <210> 447
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 447

cagagcggtc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtagac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	tatggttatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atgtgcgtca	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

15 <210> 448
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 448

cagagcggtc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtagac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	tatggttatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atgtgcgtcc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

30 <210> 449
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 449

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339

```

5

<210> 450

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 450

15

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339

```

<210> 451

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 451

25

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatgggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339

```

30

<210> 452

<211> 339

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 452

```

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                                339

```

10 <210> 453
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 453

```

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtgtgagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag                                339

```

25 <210> 454
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 454

ES 2 610 654 T3

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgcca gagcggtggt 180
ccggatcggtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 455
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 455

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcggtggt 180
ccggatcggtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 456
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 456

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcggtggt 180
ccggatcggtt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 457
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 457

5 cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 458

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 458

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 459

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 459

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 460

ES 2 610 654 T3

	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 460	
	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt	180
	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gagggttgg	300
10	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339
	<210> 461	
	<211> 339	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
20	<400> 461	
	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt	180
	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct ggggtggttgg	300
	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339
25	<210> 462	
	<211> 339	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro	
	<400> 462	

ES 2 610 654 T3

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gtttgggttg      300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 463
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 463

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gtttgggttg      300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 464
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 464

```

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339

```

<210> 465
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 465

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

5

<210> 466

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 466

15

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

<210> 467

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 467

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

30

<210> 468

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

5

<400> 468

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttgggt gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                               339

```

10

<210> 469

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 469

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttgggt gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                               339

```

20

<210> 470

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 470

```

cagagcgttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgccc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttgggt gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                               339

```

5	<210> 471		
	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 471		
	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120	
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt	180	
15	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240	
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300	
	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339	
	<210> 472		
	<211> 339		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 472		
25	cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120	
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtcc gagcgggtgtt	180	
	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240	
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg	300	
30	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339	
	<210> 473		
	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 473		

ES 2 610 654 T3

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 474
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 474

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 475
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 475

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 476
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 476

cagagcggttc	tgaccacagcc	tccgagcgca	agcgggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	tatgggtatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atcagcgccc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatggttgg	300
ctgtttggtg	gtggcaccaa	actgaccggt	ctgggtcag			339

5

<210> 477

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 477

15

cagagcggttc	tgaccacagcc	tccgagcgca	agcgggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	tatgggtatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atcagcgccc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatggttgg	300
ctgtttggtg	gtggcaccaa	actgaccggt	ctgggtcag			339

20

<210> 478

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 478

cagagcggttc	tgaccacagcc	tccgagcgca	agcgggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	tatgggtatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atcagcgcca	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatggttgg	300
ctgtttggtg	gtggcaccaa	actgaccggt	ctgggtcag			339

30

<210> 479

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

5 <400> 479

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

<210> 480
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 480

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

20

<210> 481
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 481

30

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctcc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag    339
```

5	<210> 482		
	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
10	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 482		
	cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120	
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctc gagcgggtgtt	180	
15	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240	
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg	300	
	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339	
	<210> 483		
	<211> 339		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 483		
25	cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt	60	
	agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag	120	
	ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctc gagcgggtgtt	180	
	ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg	240	
	cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg	300	
30	ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag	339	
	<210> 484		
	<211> 339		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
30	<223> Anticuerpo PRLR maduro		
	<400> 484		

ES 2 610 654 T3

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcggtcc gagcggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 485
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 485

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcggtcc gagcggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 486
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro
<400> 486

cagagcggtc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcggtcc gagcggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag 339

<210> 487
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 487

cagagcggtc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtacgagcag	caatattggg	tatgggtatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atcagcgccc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttgggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

5

<210> 488

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 488

15

cagagcggtc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtcagagcag	caatattggg	gcaggttatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	atcagcgccc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttgggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

<210> 489

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 489

cagagcggtc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtacac	cgggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtacgagcag	caatattggg	tatgggtatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	attggcgcca	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttgggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

30

<210> 490

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 490

5

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

<210> 491

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 491

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtcc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

20

<210> 492

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 492

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg ggagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

30

<210> 493

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

5

<400> 493

cagagcgttc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtacac	cggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	gcaggttatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	attggcgctcc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttgggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

10

<210> 494

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 494

cagagcgttc	tgaccagcc	tccgagcgca	agcggtacac	cggtcagcg	tgttaccatt	60
agctgtaccg	gtagcagcag	caatattggt	gcaggttatg	ttgttcattg	gtatcagcag	120
ctgcctggta	cagcaccgaa	actgctgatt	tatcgtaata	attggcgctcc	gagcgggtgtt	180
ccggatcggt	ttagcggtag	caaaagcggc	accagcgcaa	gcctggcaat	tagcgggtctg	240
cgtagcgaag	atgaagcaga	ttattattgt	gcagcatggg	atgatagcct	gaatgggttg	300
ctgtttgggtg	gtggcaccaa	actgaccgtt	ctgggtcag			339

20

<210> 495

<211> 339

<212> ADN

25

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 495

ES 2 610 654 T3

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctacctggta cagcaacgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 496
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 496

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagtggttag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 497
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 497

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 498
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 498

5

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgctcc gagcggtggt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339
```

<210> 499
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 499

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgta gagcggtggt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339
```

20

<210> 500
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 500

30

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagctcgag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgctcc gagcggtggt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcggctctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339
```

<210> 501

<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 501

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgctc gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339
```

10

<210> 502
<211> 339
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

20 <400> 502

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt    60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag    120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt    180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg    240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg    300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag                                339
```

25 <210> 503
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 503

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
 ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 504
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 504

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggg tatgggtatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
 ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 505
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro
 <400> 505

cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcgggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg 300
 ctgtttgggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 506
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

ES 2 610 654 T3

<400> 506

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

5 <210> 507
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 507

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

15
20 <210> 508
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

25 <400> 508

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggg gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatgggttg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339
```

30 <210> 509
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 509

```

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339

```

5

<210> 510

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 510

```

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atgtgcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339

```

20

<210> 511

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Anticuerpo PRLR maduro

25

<400> 511

```

cagagcggttc tgacccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag      339

```

30

<210> 512

<211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 512

5

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgctc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339
```

<210> 513
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

15

<400> 513

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt tatggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgctc gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339
```

20

<210> 514
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 514

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt      60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcagggttatg ttgttcattg gtatcagcag      120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgctca gagcgggtgtt      180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg      240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg      300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccggt ctgggtcag      339
```

30

<210> 515
<211> 339

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 515

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339
```

10

<210> 516
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 516

20

```
cagagcggttc tgaccagcc tccgagcgca agcggtagac cgggtcagcg tgttaccatt 60
agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtca gagcgggtgtt 180
ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339
```

25

<210> 517
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Anticuerpo PRLR maduro

30

<400> 517

cagagcggtc tgacccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata attggcgtcc gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240

 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
 ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

<210> 518
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Anticuerpo PRLR maduro

<400> 518

cagagcggtc tgacccagcc tccgagcgca agcggtacac cgggtcagcg tgttaccatt 60
 agctgtaccg gtagcagcag caatattggt gcaggttatg ttgttcattg gtatcagcag 120
 ctgcctggta cagcaccgaa actgctgatt tatcgtaata atcagcgtca gagcgggtgtt 180
 ccggatcggt ttagcggtag caaaagcggc accagcgcaa gcctggcaat tagcgggtctg 240
 cgtagcgaag atgaagcaga ttattattgt gcagcatggg atgatagcct gaatggttgg 300
 ctgtttggtg gtggcaccaa actgaccgtt ctgggtcag 339

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo 006-H08 o variantes maduras definidas del mismo de acuerdo con la Tabla 5 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que antagonizan la señalización mediada por el receptor de prolactina y que se unen a los epítomos del dominio extracelular del receptor de prolactina y variantes polimórficas humanas del mismo, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular del receptor de prolactina corresponde a SEQ ID NO: 70, y la secuencia de ácidos nucleicos corresponde a SEQ ID NO: 71, en el que la SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o en el que
- 5 a. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 78 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 90 corresponde al LCDR3, o
- 15 b. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 75 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 82 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 91 corresponde al LCDR3, o
- 20 c. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 82 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o
- 25 d. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 86 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o
- 30 e. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 87 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 100 corresponde al LCDR3, o
- 35 f. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 87 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 92 corresponde al LCDR3, o
- 40 g. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 89 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 93 corresponde al LCDR3, o
- 45 h. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 79 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 101 corresponde al LCDR3, o
- 50 i. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 76 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 89 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 90 corresponde al LCDR3, o
- 55 j. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 100 corresponde al LCDR3, o
- 60 k. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 97 corresponde al LCDR3, o
- l. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 98 corresponde al LCDR3, o
- m. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 83 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 99 corresponde al LCDR3, o
- n. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 96 corresponde al LCDR3, o
- o. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 7 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 94 corresponde al LCDR3, o
- 55 p. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 88 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 90 corresponde al LCDR3, o
- q. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 74 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 81 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 95 corresponde al LCDR3, o
- 60 r. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 75 corresponde al HCDR2, SEQ ID NO: 13 corresponde al HCDR3 y SEQ ID NO: 18 de la cadena ligera variable corresponde al LCDR 1, SEQ ID NO: 24 corresponde al LCDR2 y SEQ ID NO: 29 corresponde al LCDR3, o
- s. SEQ ID NO: 1 de la cadena pesada variable corresponde al HCDR1, SEQ ID NO: 77 corresponde al HCDR2,

n. 006-H08-35-1 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 343 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 155, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 365 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 177,

o. 006-H08-36-17-0 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 344 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 156, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 366 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 178,

p. 006-H08-37-19-0 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 345 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 157, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 367 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 179,

q. 006-H08-39-7 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 346 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 158, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 368 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 180,

r. 006-H08-48-5 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 347 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 159, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 369 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 181,

s. 006-H08-53-27-0 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 348 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 160, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 370 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 182,

t. 006-H08-59-30-0 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 349 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 161, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 371 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 183,

u. 006-H08-63-32-4 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 350 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 162, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 372 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 184,

v. 006-H08-65-33-2 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 351 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 163, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 373 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 185,

w. 006-H08-68-35-2 comprende un dominio variable de la cadena pesada que corresponde a una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 352 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 164, y un dominio variable de la cadena ligera con una secuencia de ácidos nucleicos de acuerdo con SEQ ID NO: 374 y una secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 186.

3. Anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 a 2, en el que el anticuerpo consiste en una región de unión al antígeno que se une específicamente a o que presenta una alta afinidad por una o más regiones del PRLR, cuya secuencia de aminoácidos está representada por la SEQ ID NO: 70 y las variantes polimórficas humanas de SEQ ID NO: 70, las posiciones de aminoácidos 1 a 210, en las que la afinidad es al menos 100 nM, preferentemente menos de aproximadamente 100 nM, más preferentemente menos de aproximadamente 30 nM, incluso más preferido con una afinidad de menos de aproximadamente 10 nM o incluso más preferido con una afinidad de menos de 1 nM.

4. Anticuerpo de la reivindicación 1 a 3, en el que la constante pesada es una IgG1, una IgG2, una IgG3 o una IgG4 modificada o no modificada.

5. Una secuencia de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Vector de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico de la reivindicación 5.

7. Célula hospedadora que comprende el vector de la reivindicación 6, o una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 5, en la que la célula hospedadora puede ser una célula hospedadora eucariota superior, tal como una célula de mamífero, o una célula hospedadora eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana.

8. Un procedimiento de uso de la célula hospedadora de la reivindicación 7, para producir un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 7 en condiciones adecuadas y recuperar dicho anticuerpo.

9. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se purifica al menos hasta una homogeneidad del 95 % en peso.

10. Uso de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un medicamento.
11. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende excipientes y adyuvantes.
12. Kits que comprenden un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo 006-H08 o de variantes maduras del mismo, envasada en un recipiente, conteniendo dicho kit opcionalmente un segundo agente terapéutico.
13. Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis y de adenomiosis (endometriosis interna).
14. Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedad mamaria benigna y de mastalgia.
15. Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento para la inhibición de la lactancia.
16. Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna.
17. Anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como un medicamento para el tratamiento de la pérdida de cabello híper y normoprolactinémica.
18. Uso de los anticuerpos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o en forma de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende anticuerpos PRLR o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de una formulación farmacéutica para administración parenteral, en el que los procedimientos para efectuar la administración parenteral incluyen la administración tópica, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina, vaginal o intranasal.
19. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende anticuerpos PRLR o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con al menos otro agente.

Figura 1: Expresión de prolactina en endometrio eutópico de pacientes y controles sanos y en lesiones endometriósicas

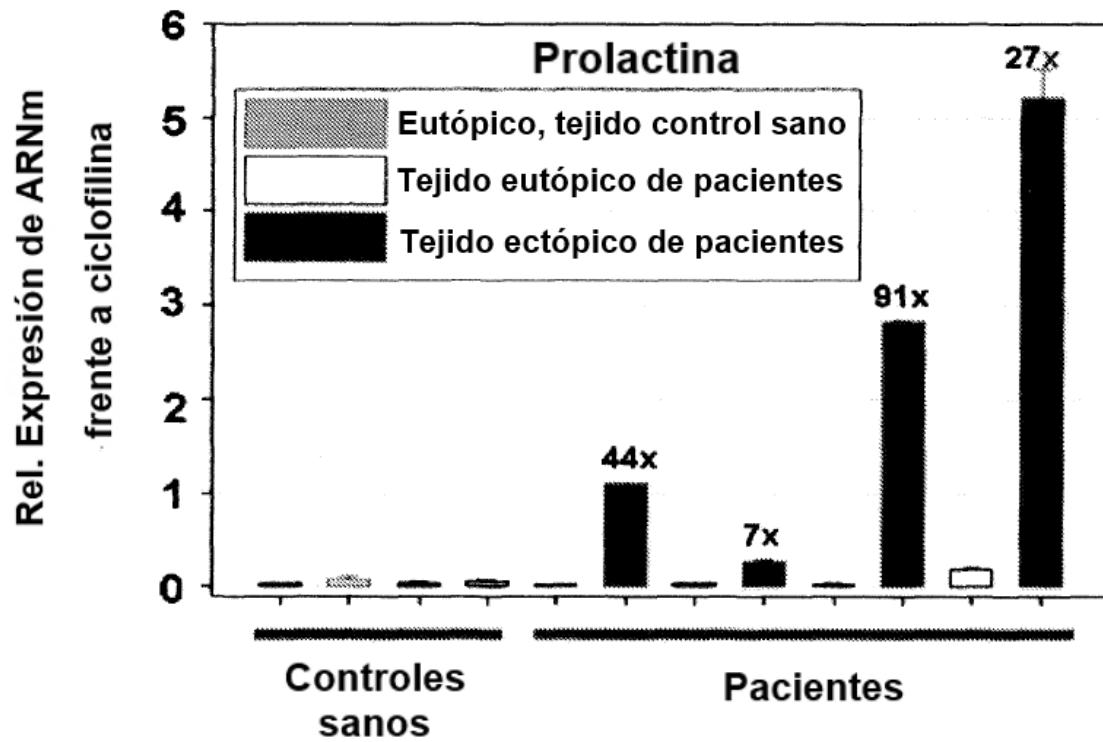


Figura 2: Expresión del receptor de prolactina en endometrio eutópico de pacientes y controles sanos y en lesiones endometriósicas

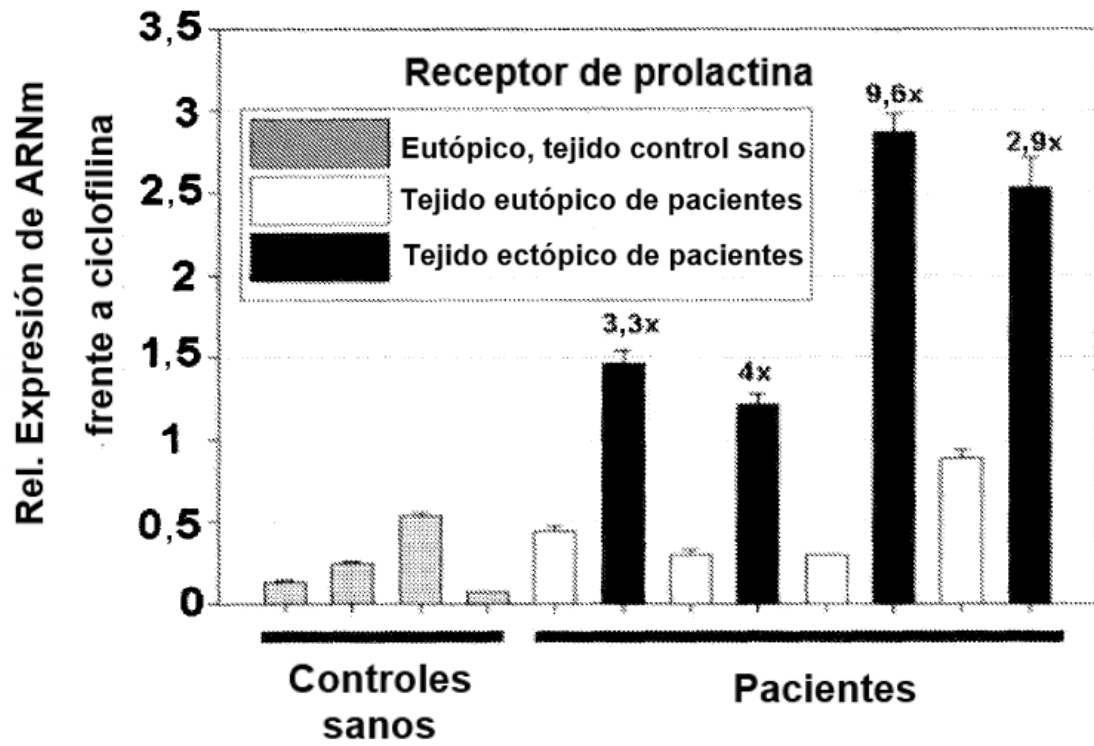


Figura 3: Análisis de la expresión del ARNm del receptor de prolactina en tejidos de rata por transferencia Northern

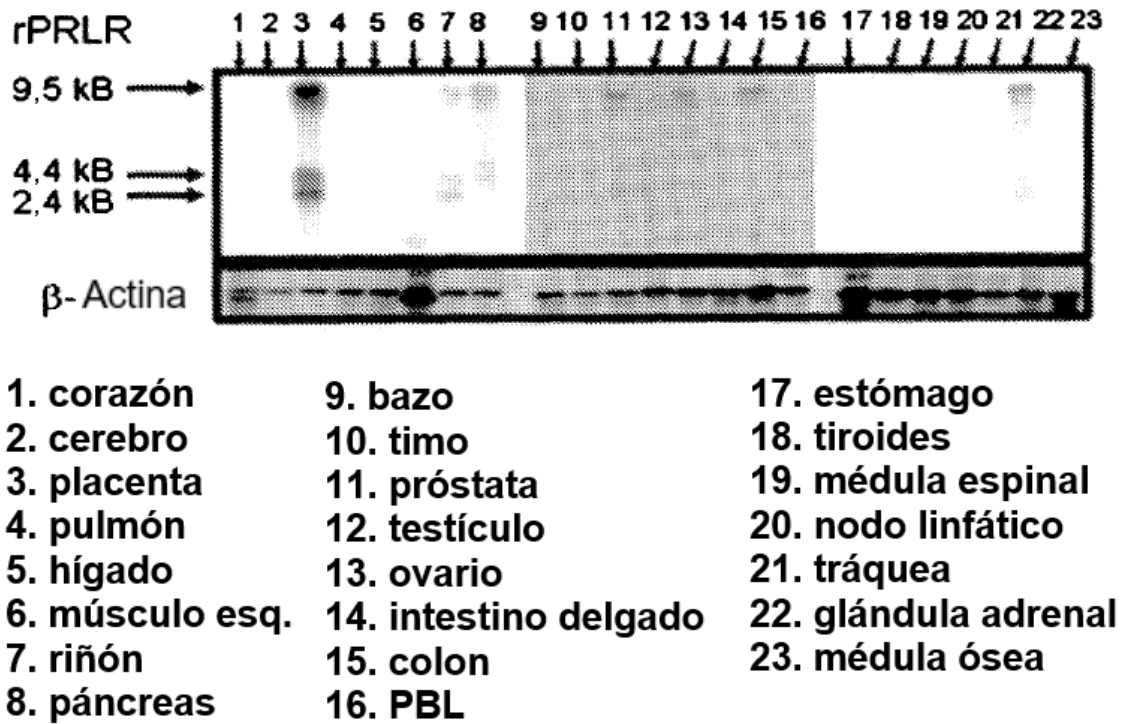


Figura 4: Análisis de la expresión de la proteína del receptor de prolactina en próstata de rata de animales castrados (gdx) y de animales intactos tratados con vehículo (intacto), dihidrotestosterona (DTH) o estradiol (E2)



Figura 5: Inhibición de la proliferación de células Baf (células transfectadas establemente con hPRLR) por diferentes anticuerpos neutralizantes del PRLR

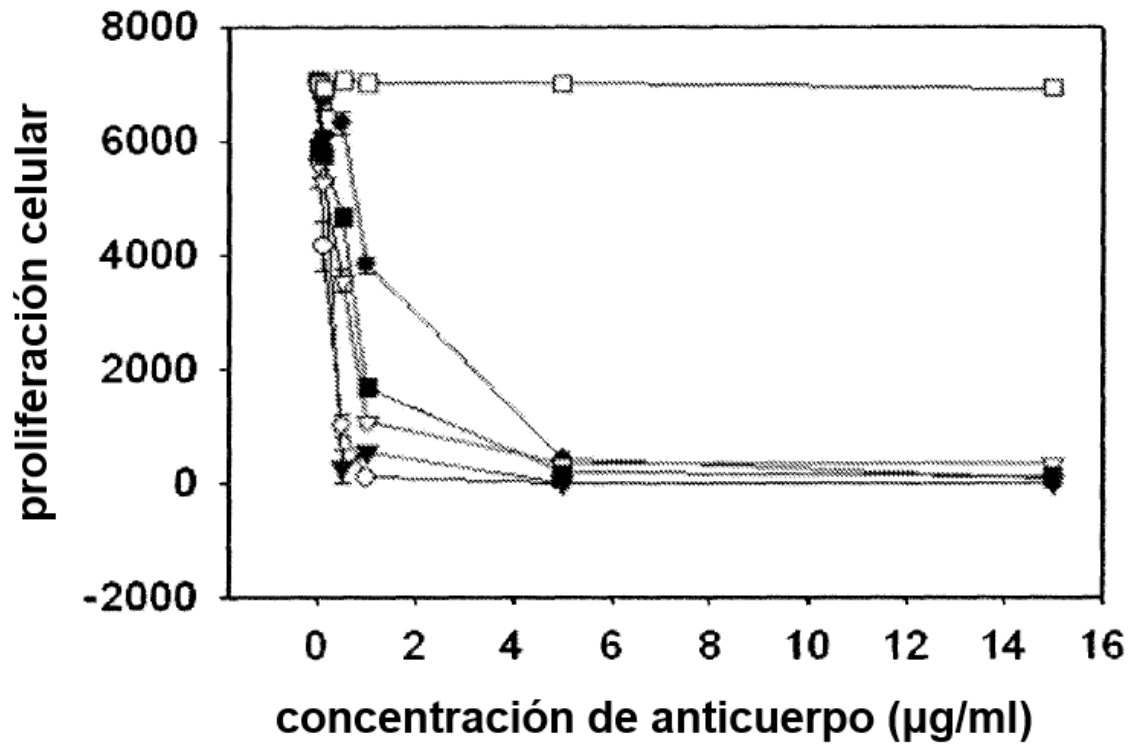


Figura 6: Inhibición de la proliferación de células de linfoma de rata (células NB2) inducida por prolactina mediante anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina

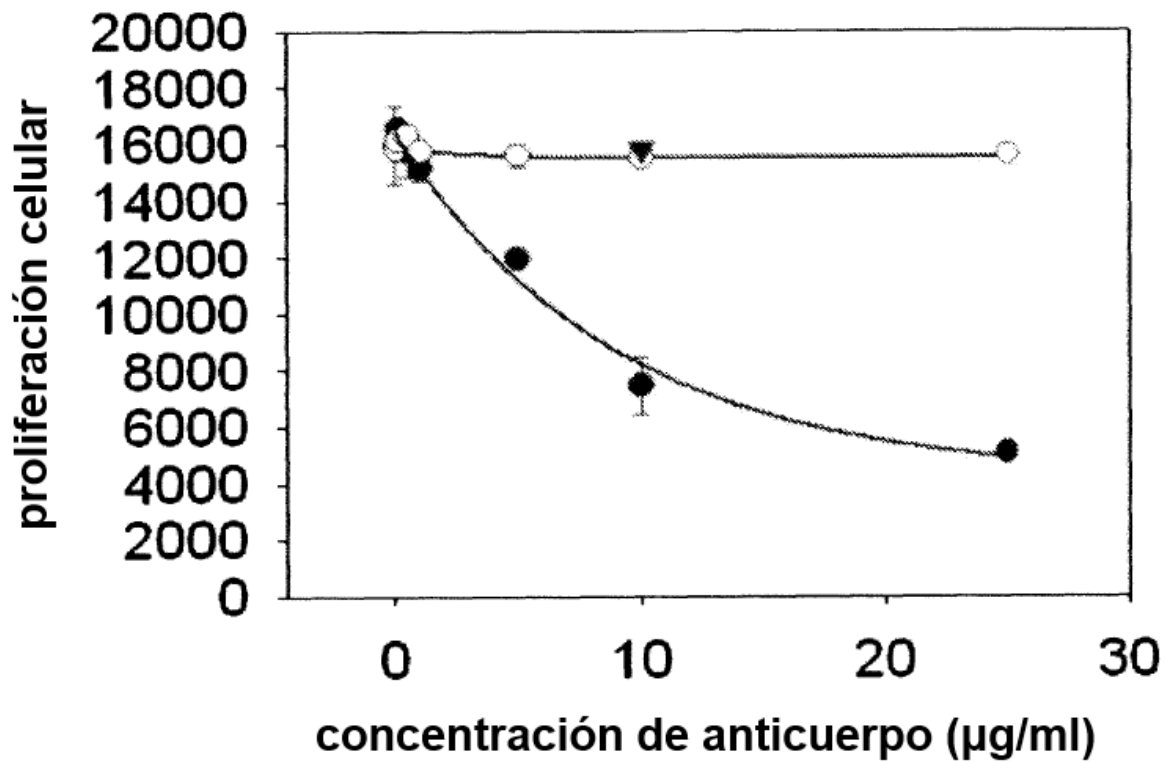


Figura 7: Inhibición de la fosforilación de STAT5 inducida por prolactina en células T47D mediante anticuerpos neutralizantes del receptor de prolactina y anticuerpo control no específico

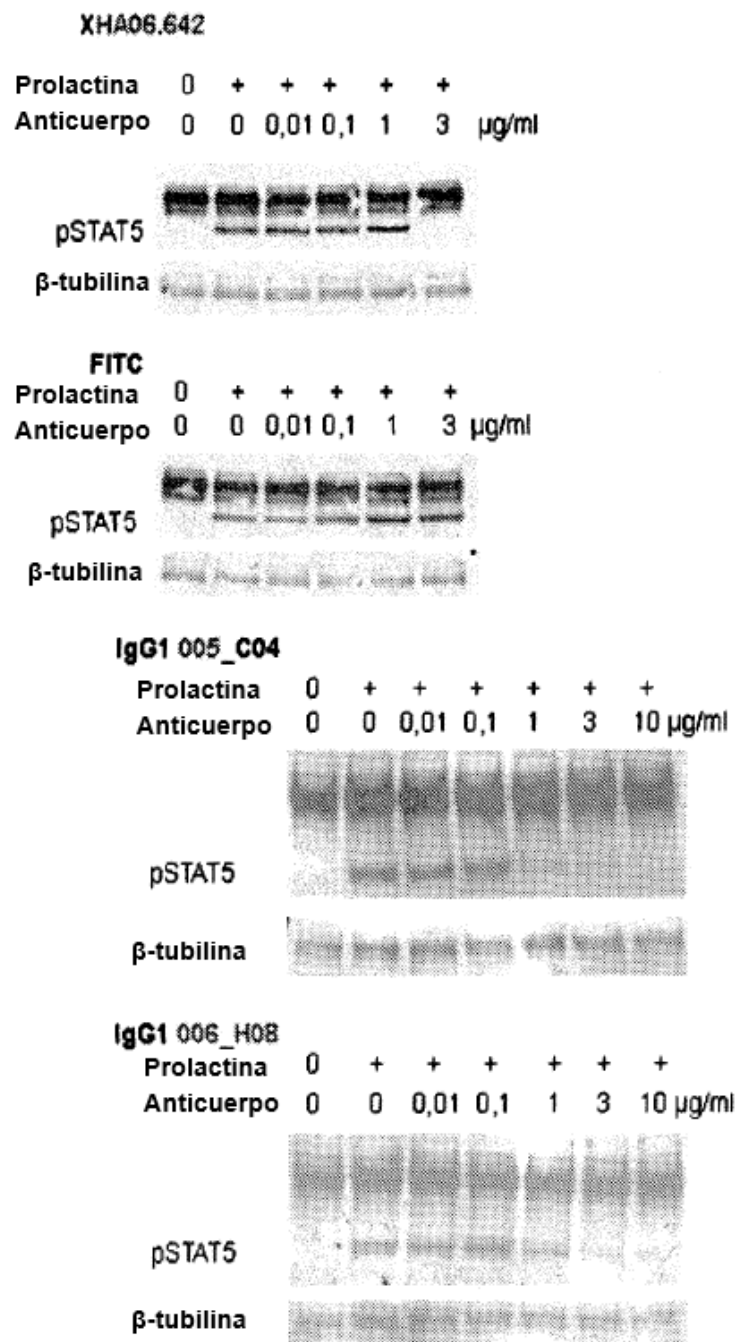


Figura 8: Ensayo de la luciferasa en células HEK293 transfectadas de forma estable con hPRLR y transfectadas transitoriamente con luciferasa bajo el control de LHRE. Inhibición de la actividad luciferasa por anticuerpos específicos y no específicos.

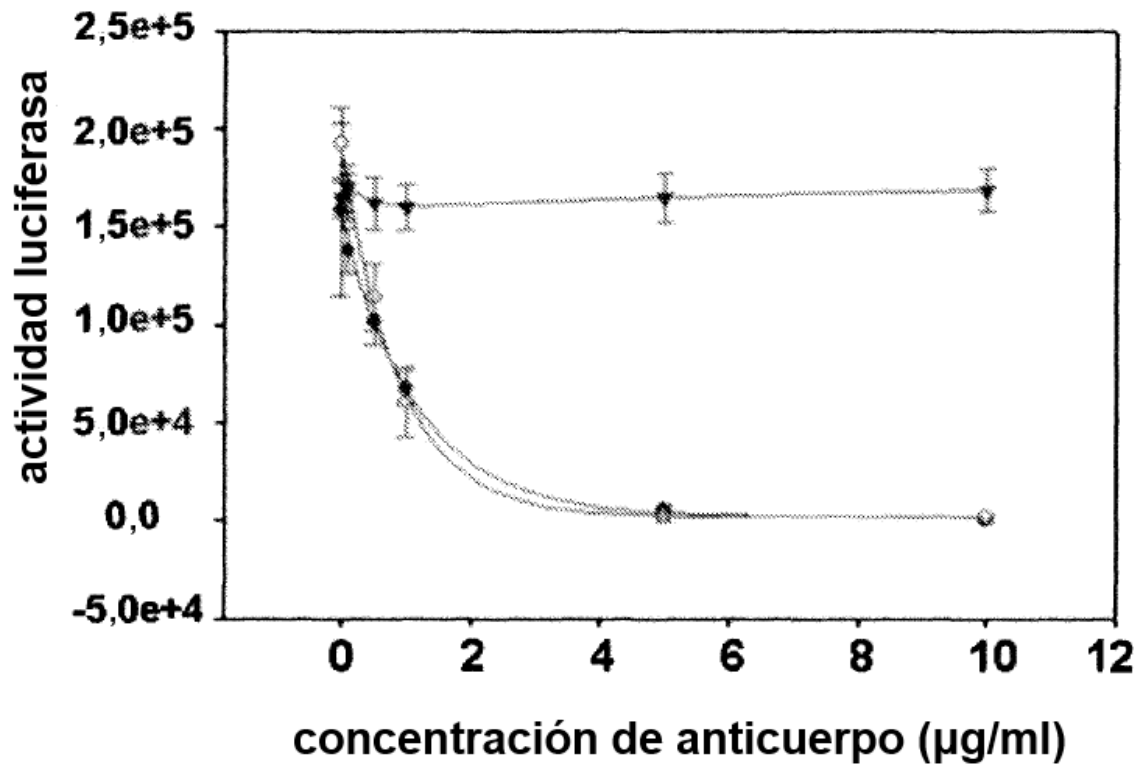


Figura 9: Ensayo de la luciferasa en células Hek293 transfectadas de forma estable con PRLR murina y transfectadas transitoriamente con luciferasa bajo el control de LHRE – análisis de la inhibición de la actividad luciferasa por anticuerpos específicos y no específicos

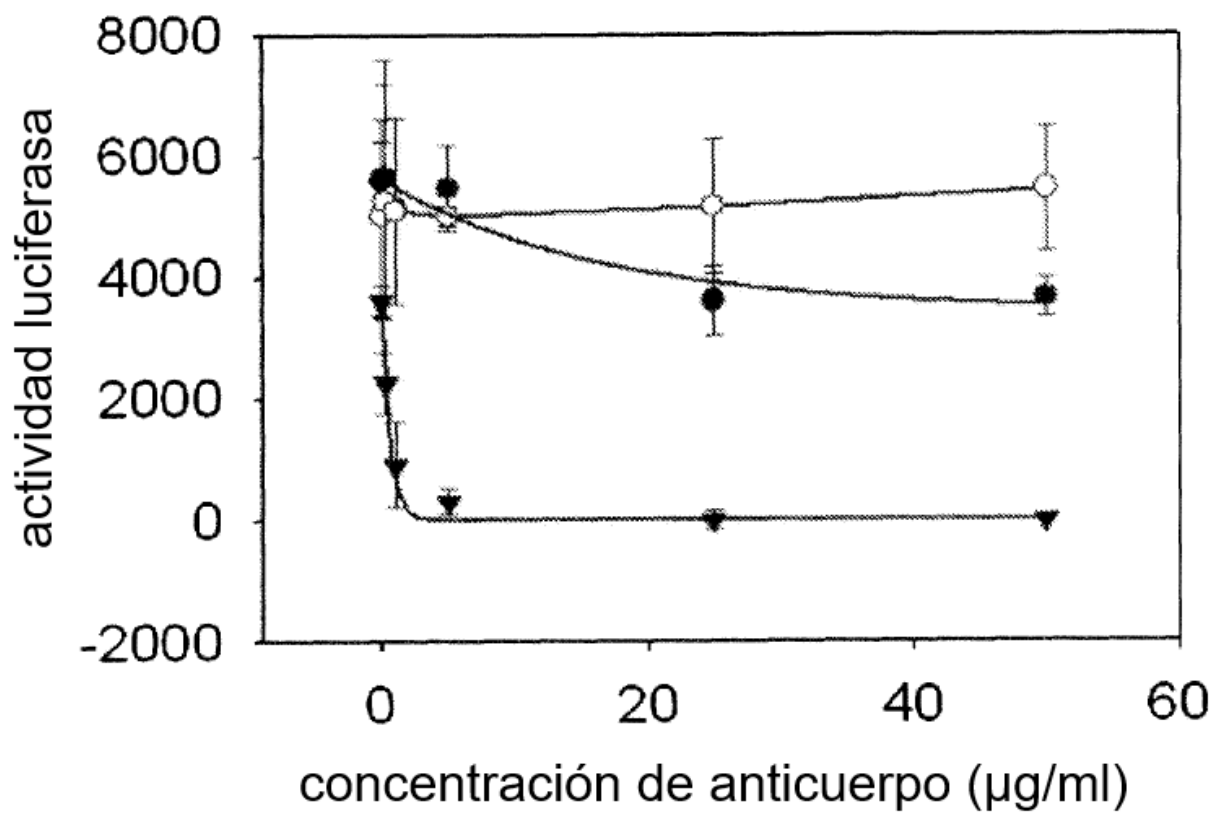


Figura 10: Inhibición de la proliferación de células Baf (células transfectadas de forma estable con PRLR murina) por diferentes anticuerpos neutralizantes del PRLR

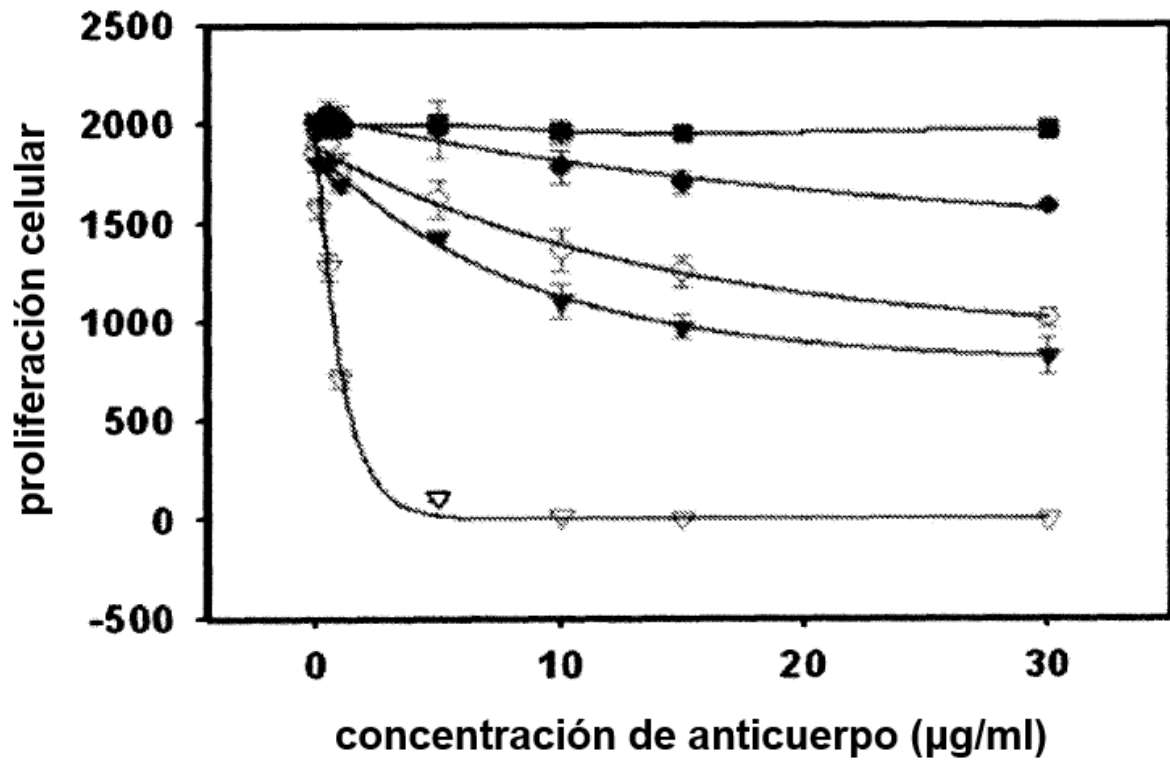


Figura 11: Efecto anticonceptivo de anticuerpos neutralizantes del PRLR en ratones

A Ratas embarazadas

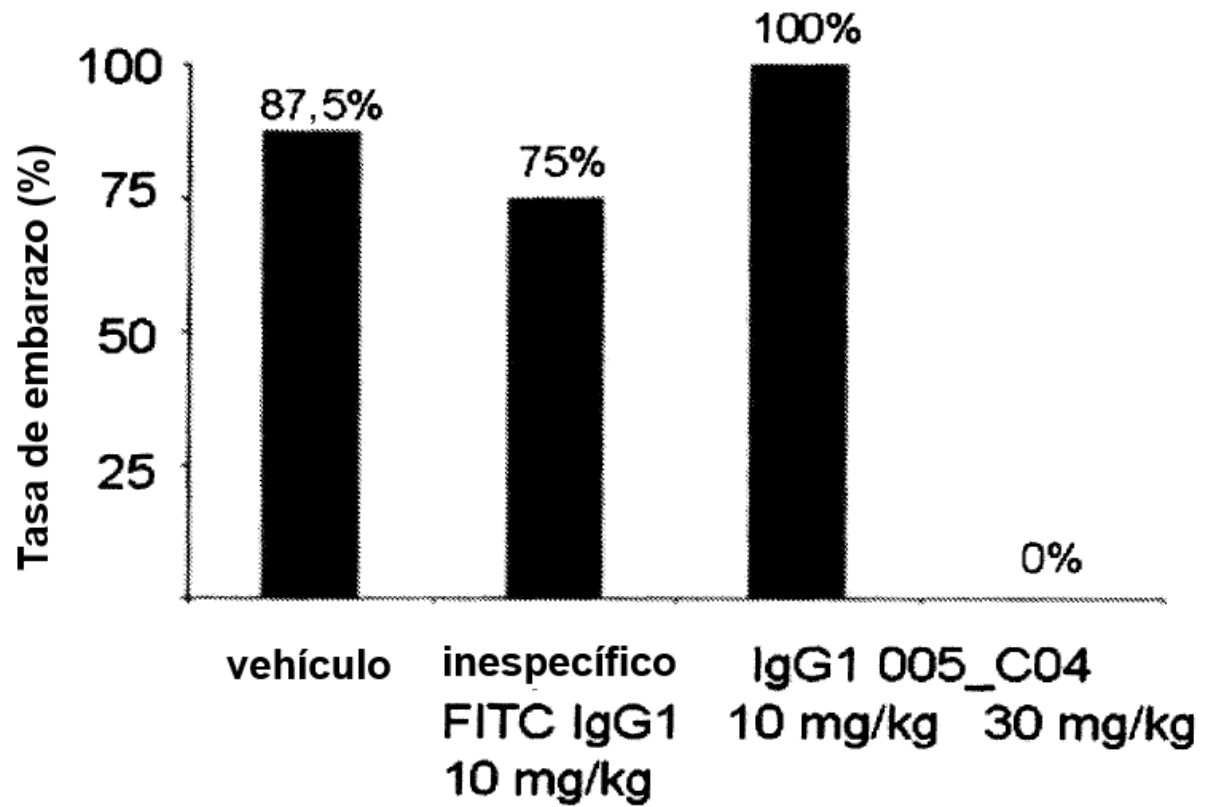


Figura 11: Efecto anticonceptivo de anticuerpos neutralizantes del PRLR en ratones

B Tamaño de la camada

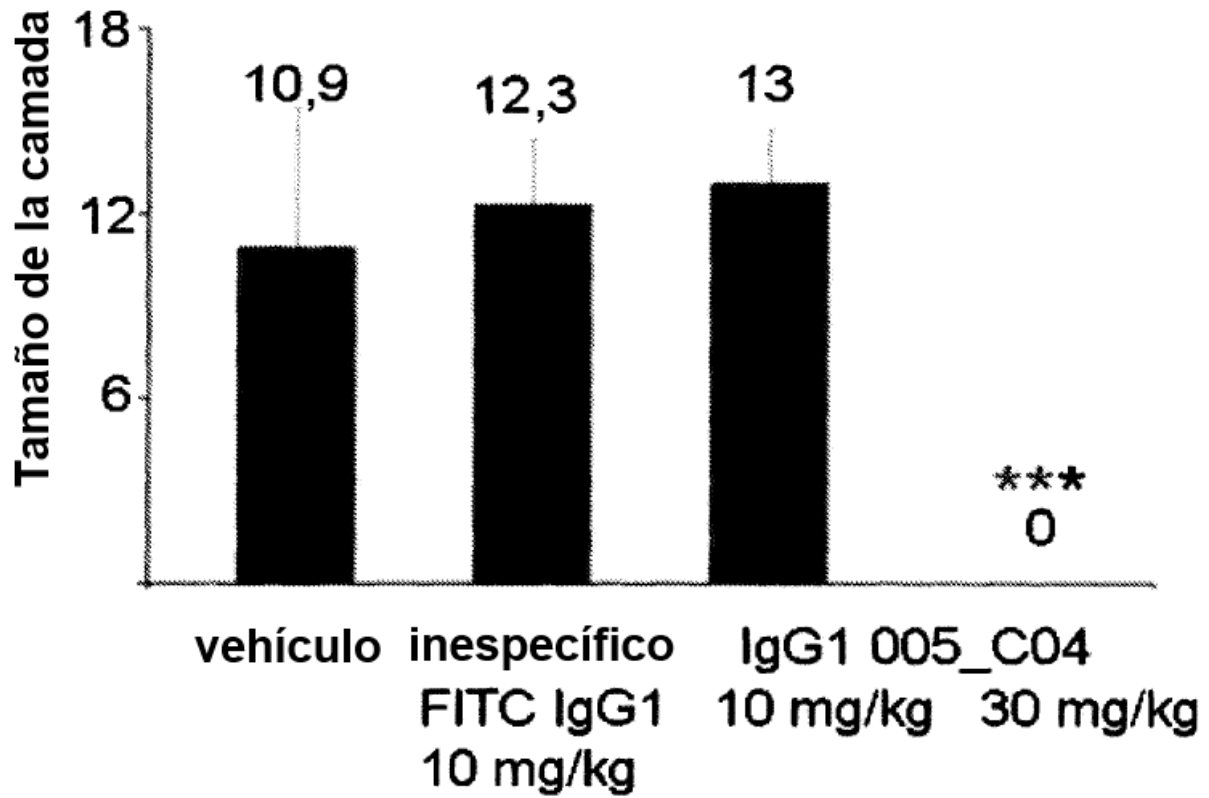


Figura 12: Numeración de Kabat de las posiciones de aminoácidos marco de acuerdo con Johnson y Wu (Nucleic Acids Res. 2000, 28, 214-218)

Cadena VL:	
N.º de Kabat LFR1	L1 L2 L3 L4 L5 L6 L7 L8 L9 L11 L12 L13 L14 L15 L16 L17 L18 L19 L20 L21 L22 L23 Q/D S/I V L T Q P P P S A S G T P P G Q R V T I S C
N.º de Kabat LCDR1	L24 - L34 (X) _n
N.º de Kabat LFR2	L35 L36 L37 L38 L39 L40 L41 L42 L43 L44 L45 L46 L47 L48 L49 W Y Q Q L P G T A P K L L I Y
N.º de Kabat LCDR2	L50 - L56 (X) _n
N.º de Kabat LFR3	L57 L58 L59 L60 L61 L62 L63 L64 L65 L66 L67 L68 L69 L70 L71 L72 L73 L74 L75 L76 L77 L78 G V P D R F S G S K S G T S A S L A I S G L
N.º de Kabat LFR3	L79 L80 L81 L82 L83 L84 L85 L86 L87 R S E D E A D Y Y
N.º de Kabat LCDR3	L88 - L97 (X) _n
N.º de Kabat LFR4	L98 L99 L100 L101 L102 L103 L104 L105 L106 L107 L108 L109 F G G G T K L T V L L G Q

Cadena VH:

N.º de Kabat HFR1	H1 E/Q	H2 V	H3 Q/E	H4 L	H5 L	H6 E	H7 S	H8 G	H9 G	H10 G	H11 L	H12 V	H13 Q	H14 P	H15 G	H16 G	H17 S	H18 L	H19 R	H20 L	H21 S	H22 C
N.º de Kabat HFR1	H23 A	H24 A	H25 S	H26 G	H27 F	H28 T																
N.º de Kabat HCDR1	H29 - (X)n	H36																				
N.º de Kabat HFR2	H37 V	H38 R	H39 Q	H40 A	H41 P	H42 G	H43 K	H44 G	H45 L	H46 E	H47 W											
N.º de Kabat HCDR2	H48 - (X)n	H66																				
N.º de Kabat HFR3	H67 F	H68 T	H69 I	H70 S	H71 R	H72 D	H73 N	H74 S	H75 K	H76 N	H77 T	H78 L	H79 Y	H80 L	H81 Q	H82 M	H82A N	H82B S	H82C L	H83 R	H84 A	H85 E
N.º de Kabat HFR3	H86 D	H87 T	H88 A	H89 V	H90 Y	H91 Y	H92 C															
N.º de Kabat HCDR3	H93 - (X)n	H102																				
N.º de Kabat HFR4	H103 W	H104 G	H105 Q	H106 G	H107 T	H108 L	H109 V	H110 T	H111 V	H112 S	H113 S											

Figura 13:

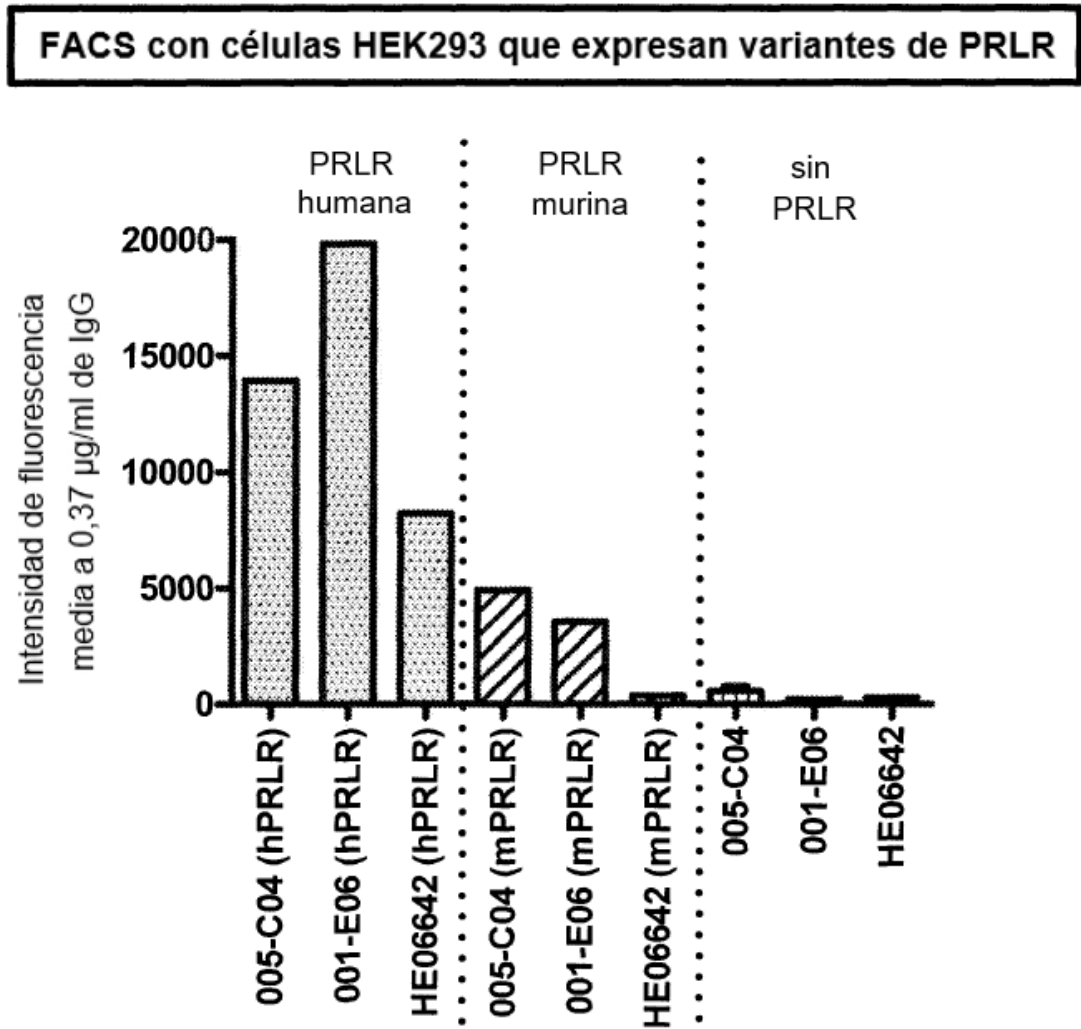


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

A Porcentaje de ganancia de peso diaria de la camada si se compara con el peso de la camada el día 1 después del parto

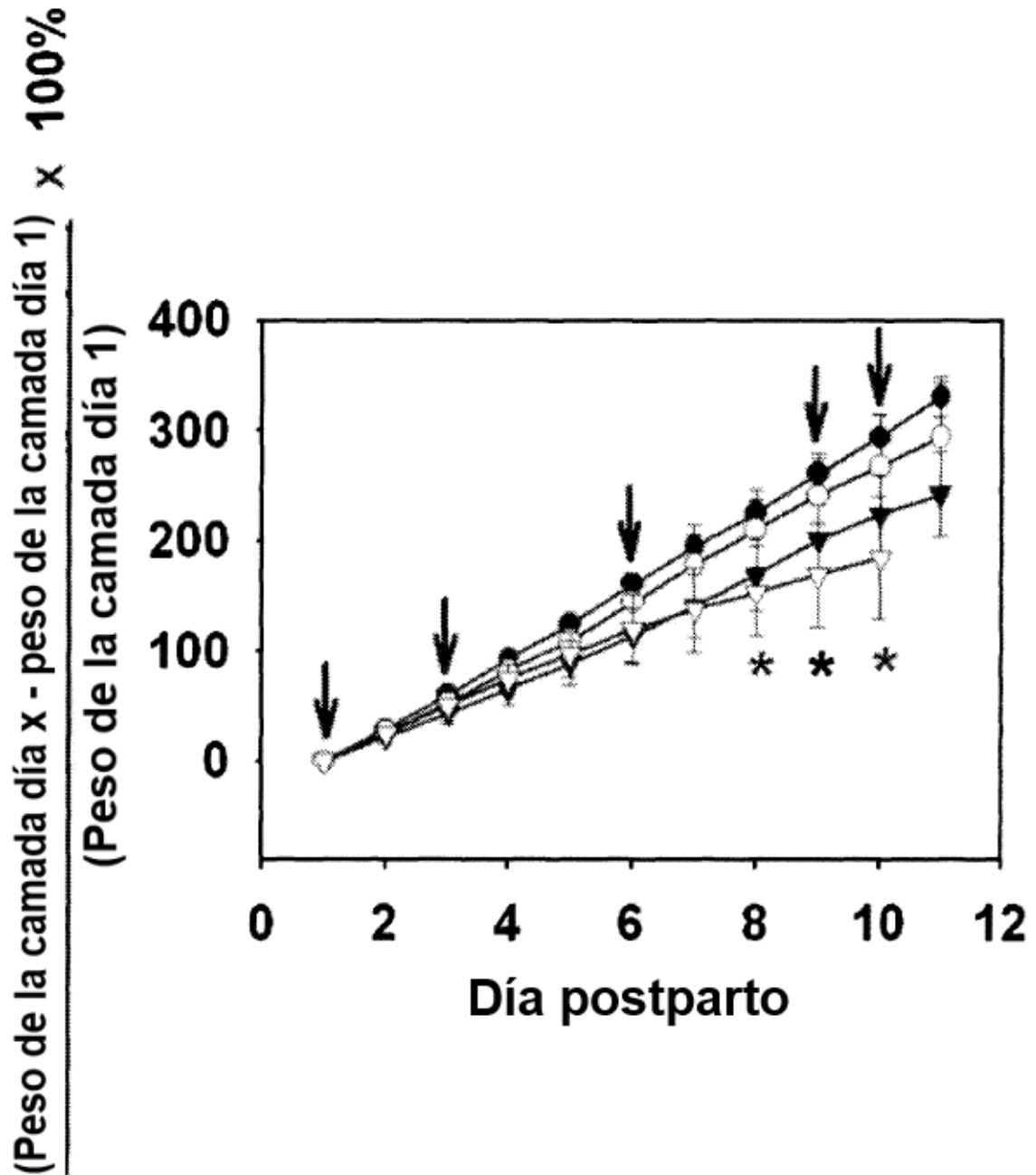


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

B Ganancia de peso día a día expresada como porcentaje del peso de la camada el día 1 después del parto

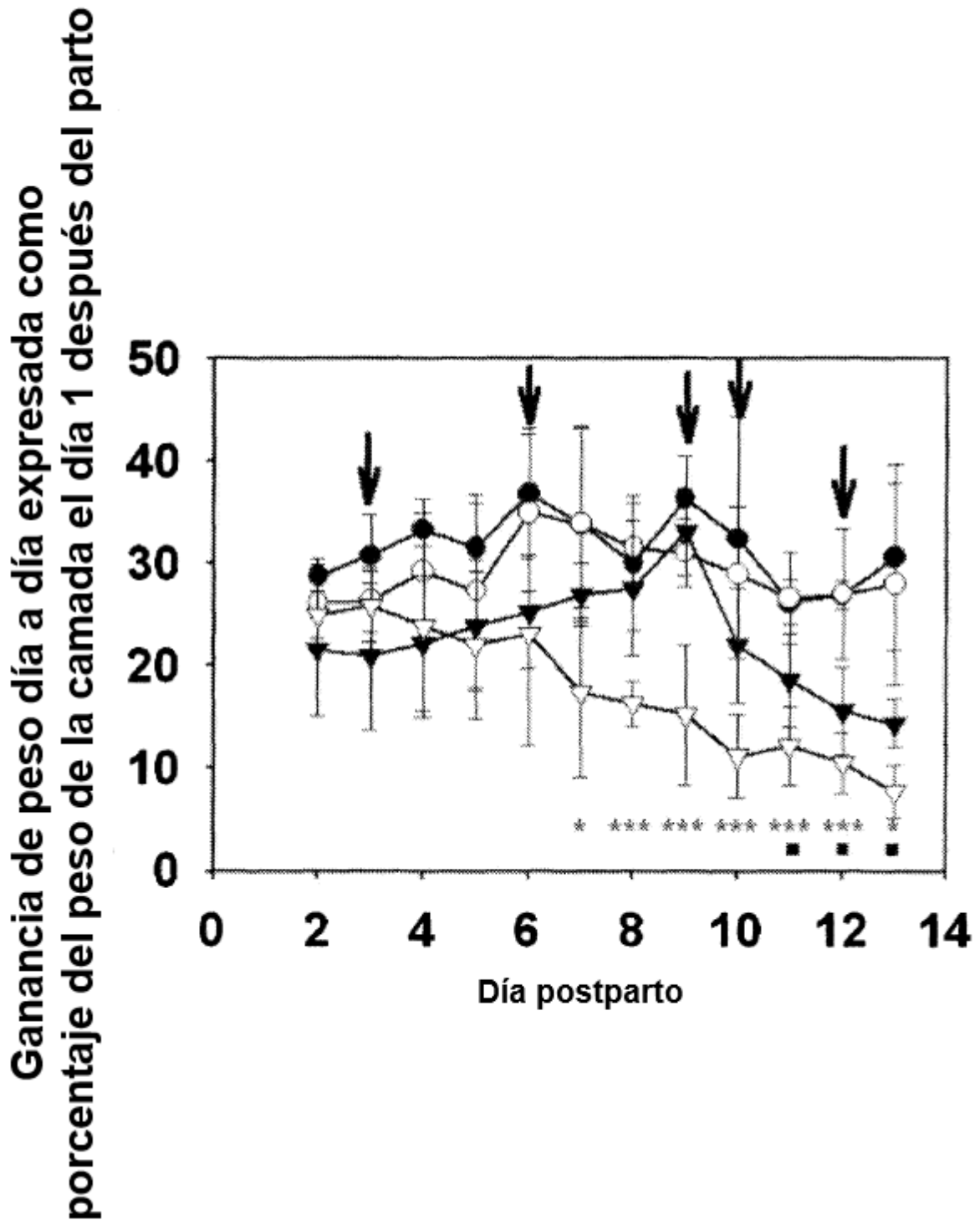


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

C Involución de las glándulas mamarias en ratones lactantes tratados con anticuerpos neutralizantes del PRLR

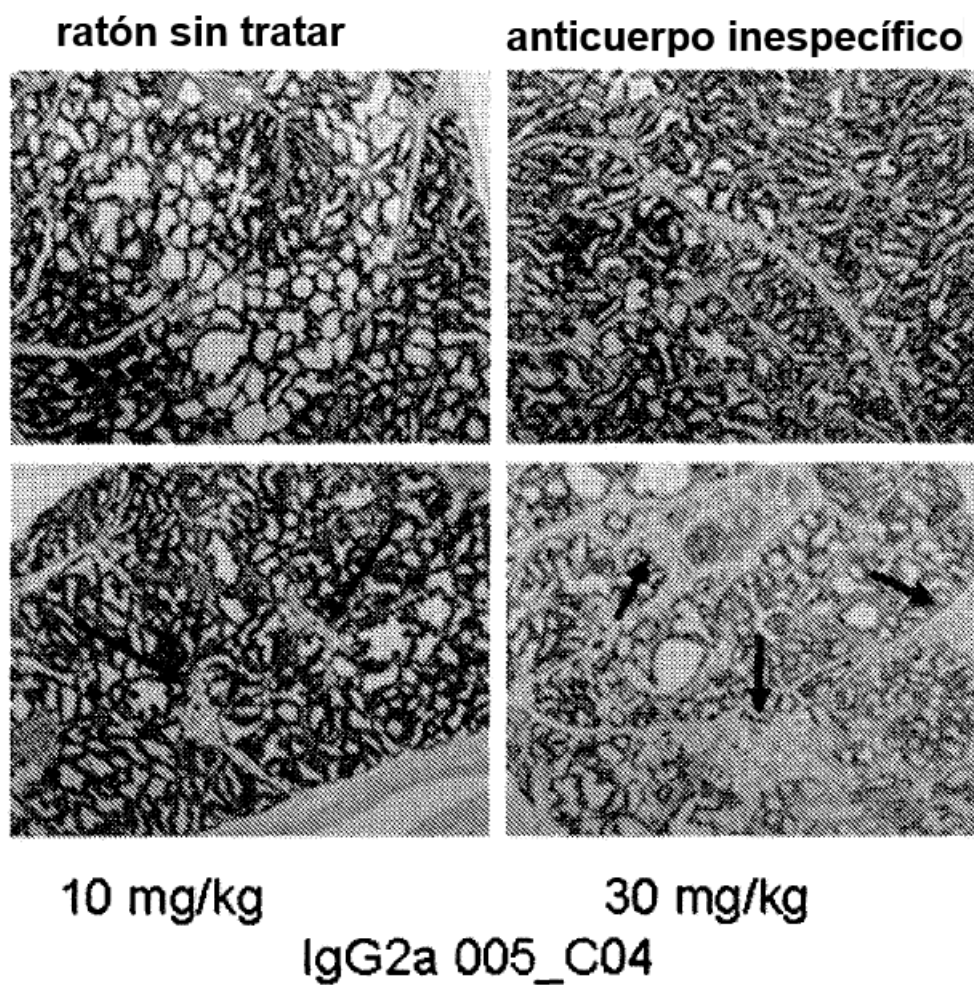


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

D La expresión de las proteínas lácteas proteína ácida de suero de leche (WAP), IGF1 y beta-caseína (Csn2) se reduce gravemente en las glándulas mamarias de ratones lactantes tratados con anticuerpos neutralizantes del PRLR

Parte 1: expresión de la beta-caseína (snCsn2):

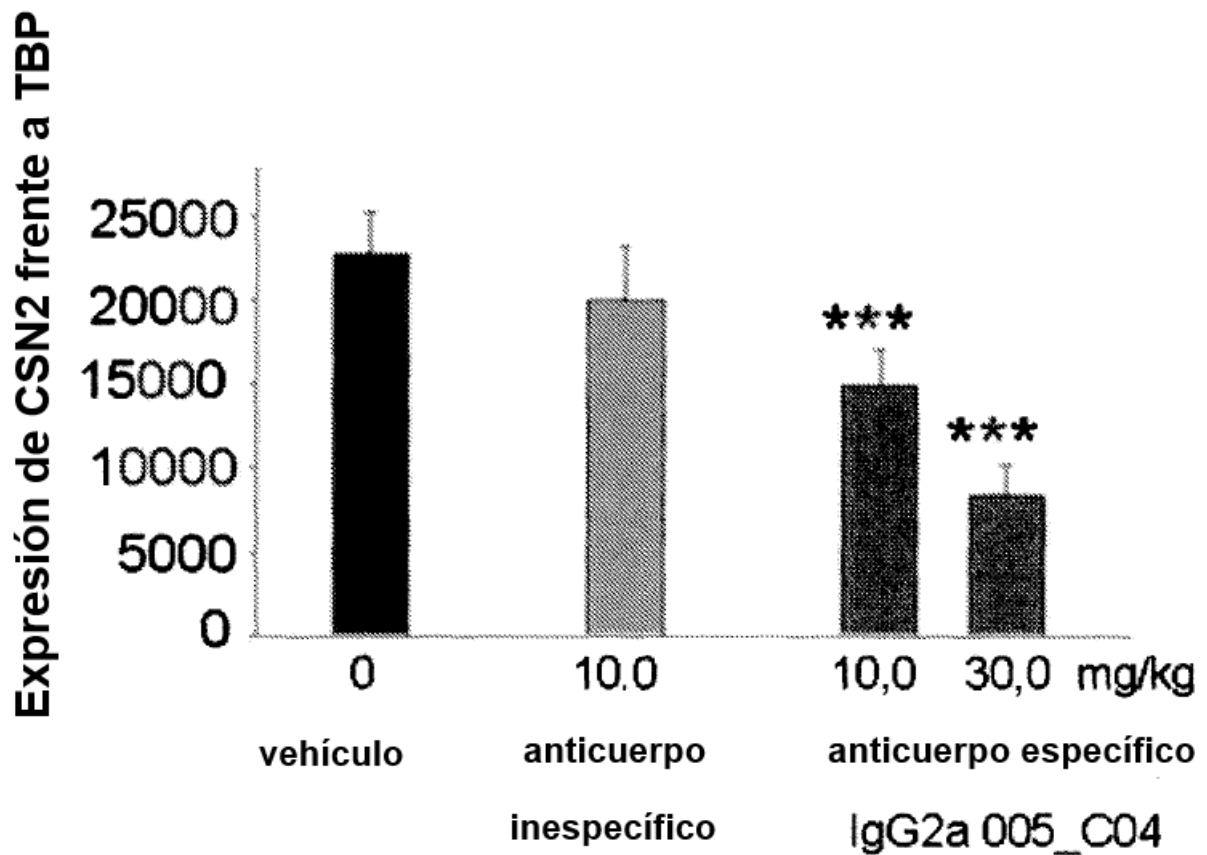


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

- D** La expresión de las proteínas lácteas proteína ácida de suero de leche (WAP), IGF1 y beta-caseína (Csn2) se reduce gravemente en las glándulas mamarias de ratones lactantes tratados con anticuerpos neutralizantes del PRLR

Parte 2: expresión de WAP:

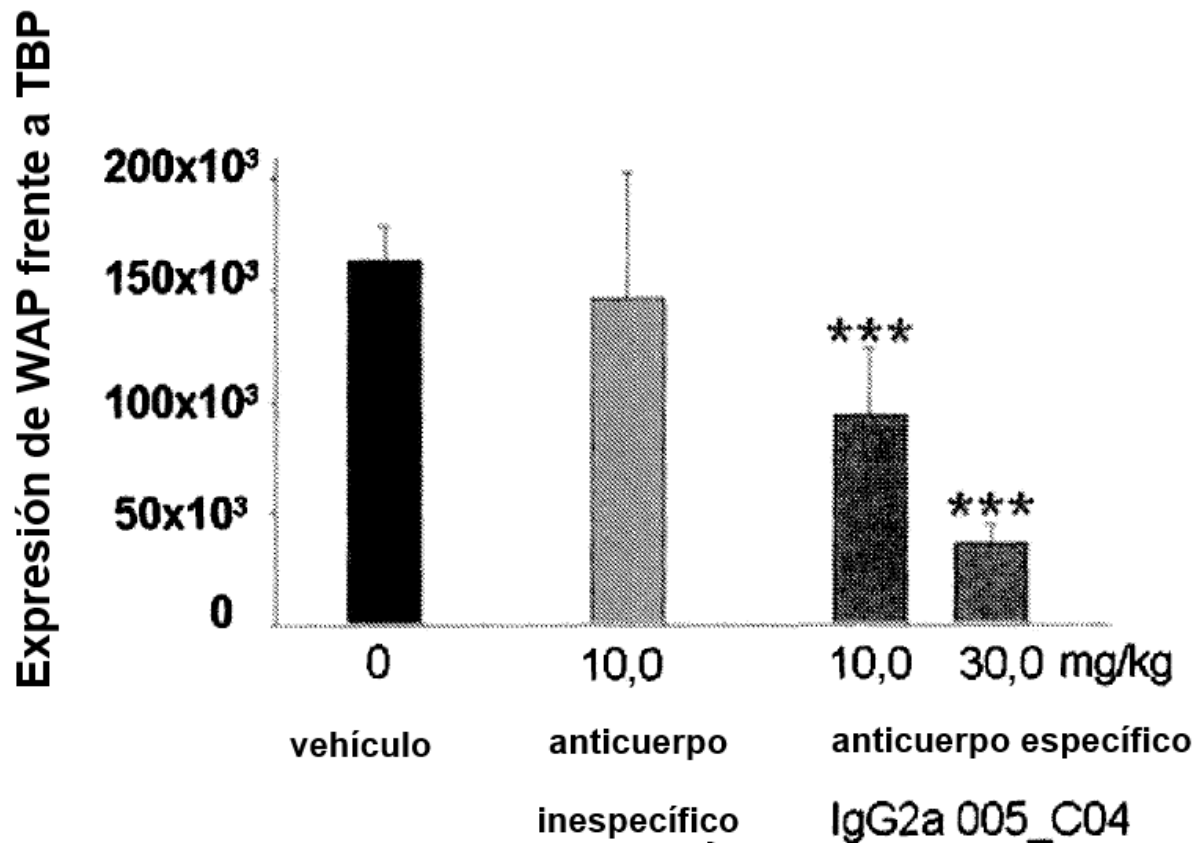


Figura 14: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la lactancia en ratones

D La expresión de las proteínas lácteas proteína ácida de suero de leche (WAP), IGF1 y beta-caseína (Csn2) se reduce gravemente en las glándulas mamarias de ratones lactantes tratados con anticuerpos neutralizantes del PRLR

Parte 3: expresión de IGF-1

Expresión de IGF1 frente a TBP

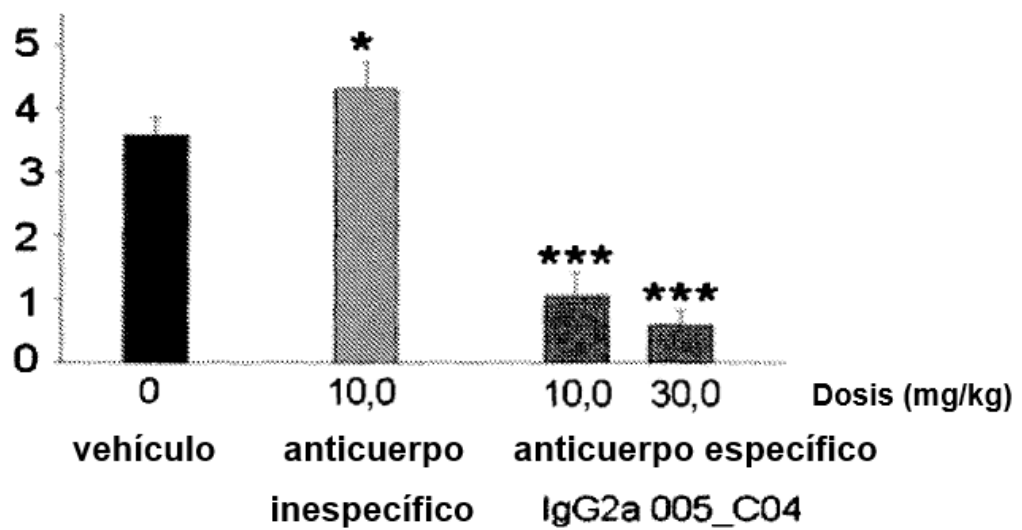


Figura 15: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la proliferación e hiperplasia de células epiteliales de la glándula mamaria en un modelo hiperprolactínico de enfermedad mamaria benigna

A Inhibición de la ramificación secundaria en la glándula mamaria neutralizando anticuerpos PRLR

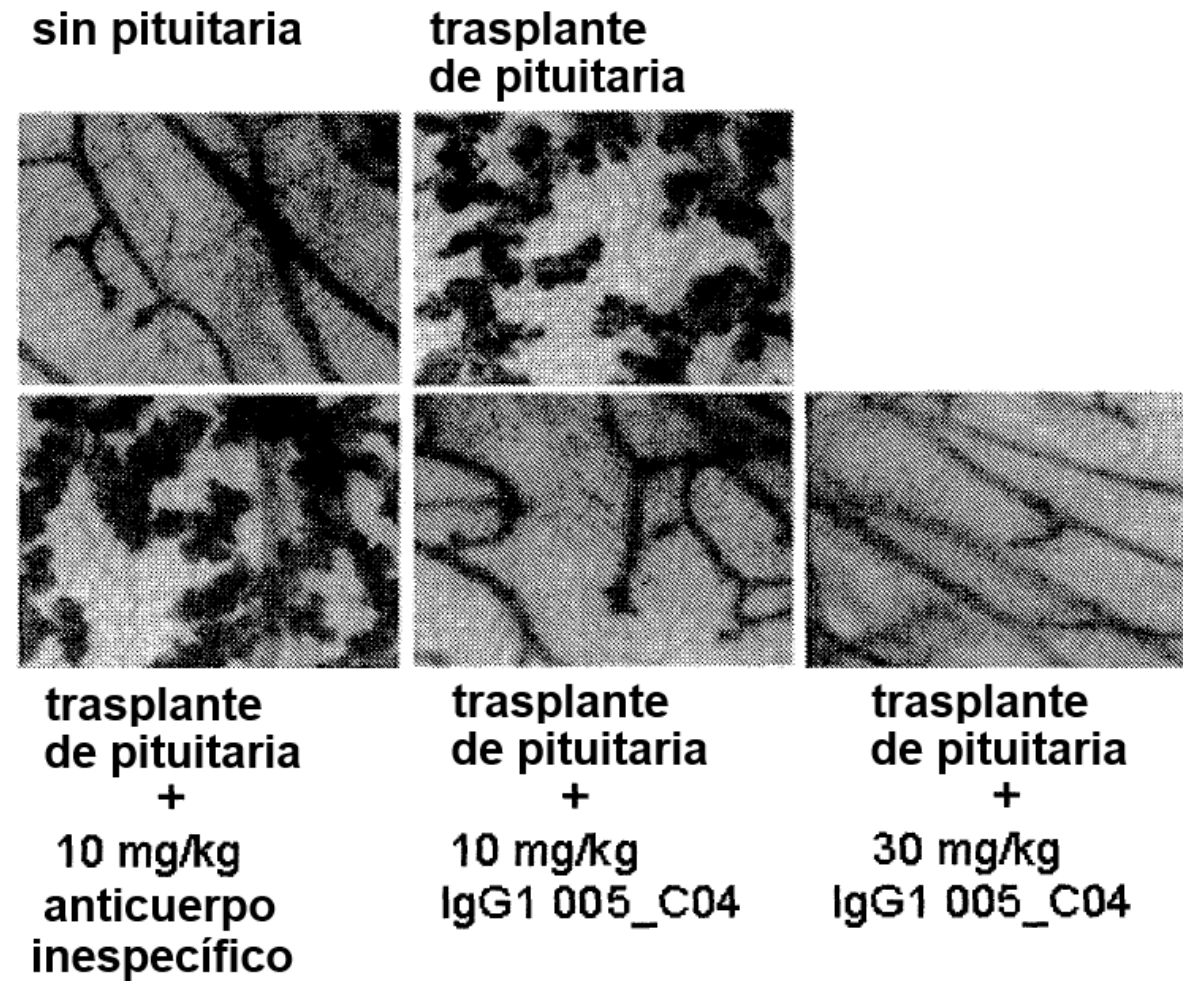


Figura 15: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la proliferación e hiperplasia de células epiteliales de la glándula mamaria en un modelo hiperprolactínico de enfermedad mamaria benigna

B Inhibición de la proliferación de células epiteliales mamarias usando anticuerpos neutralizantes del PRLR

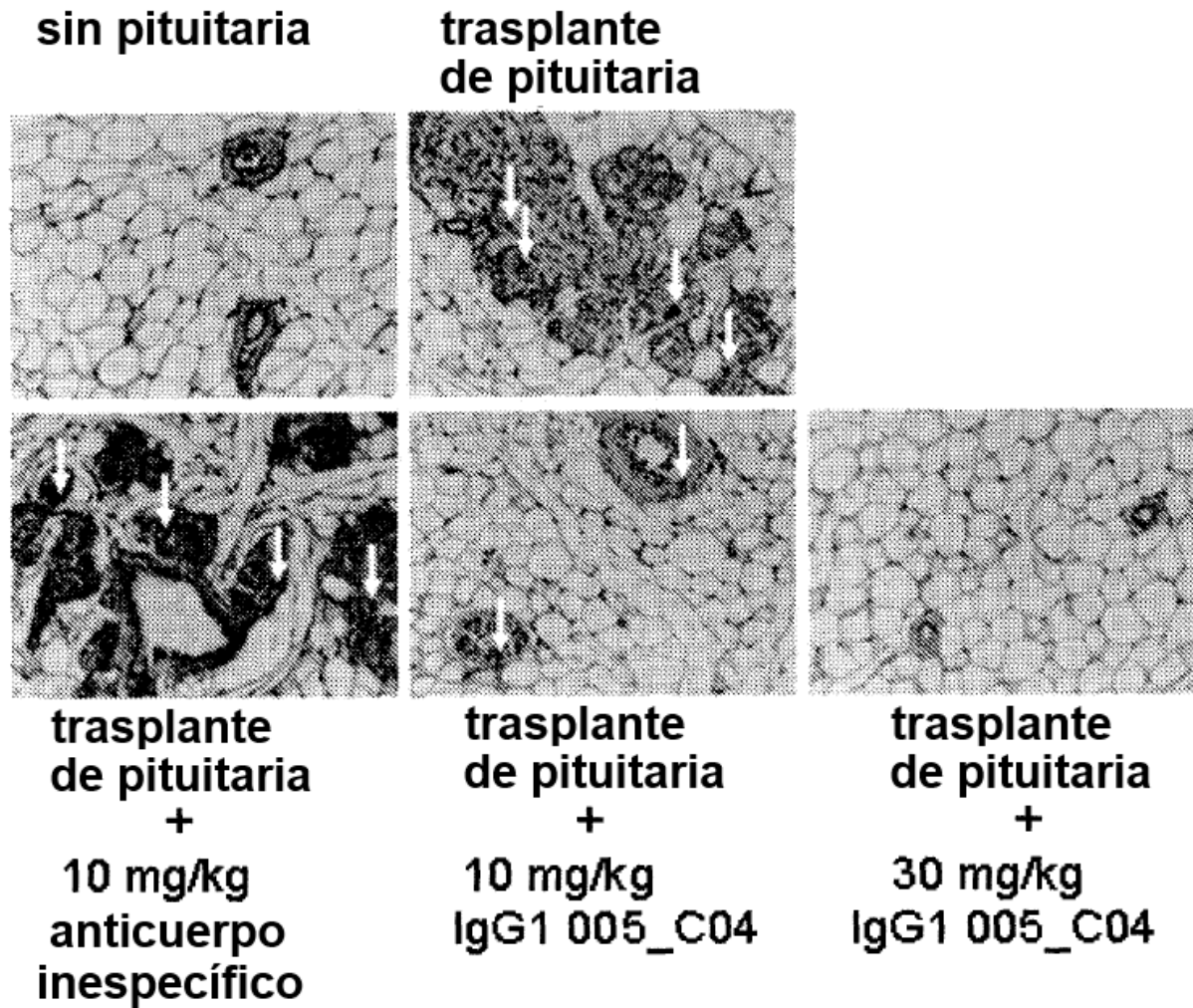


Figura 15: Efecto de anticuerpos que neutralizan PRLR en la proliferación e hiperplasia de células epiteliales de la glándula mamaria en un modelo hiperprolactínico de enfermedad mamaria benigna

C Inhibición de la fosforilación de STAT5 en células epiteliales mamarias mediante la aplicación de anticuerpos que neutralizan PRLR

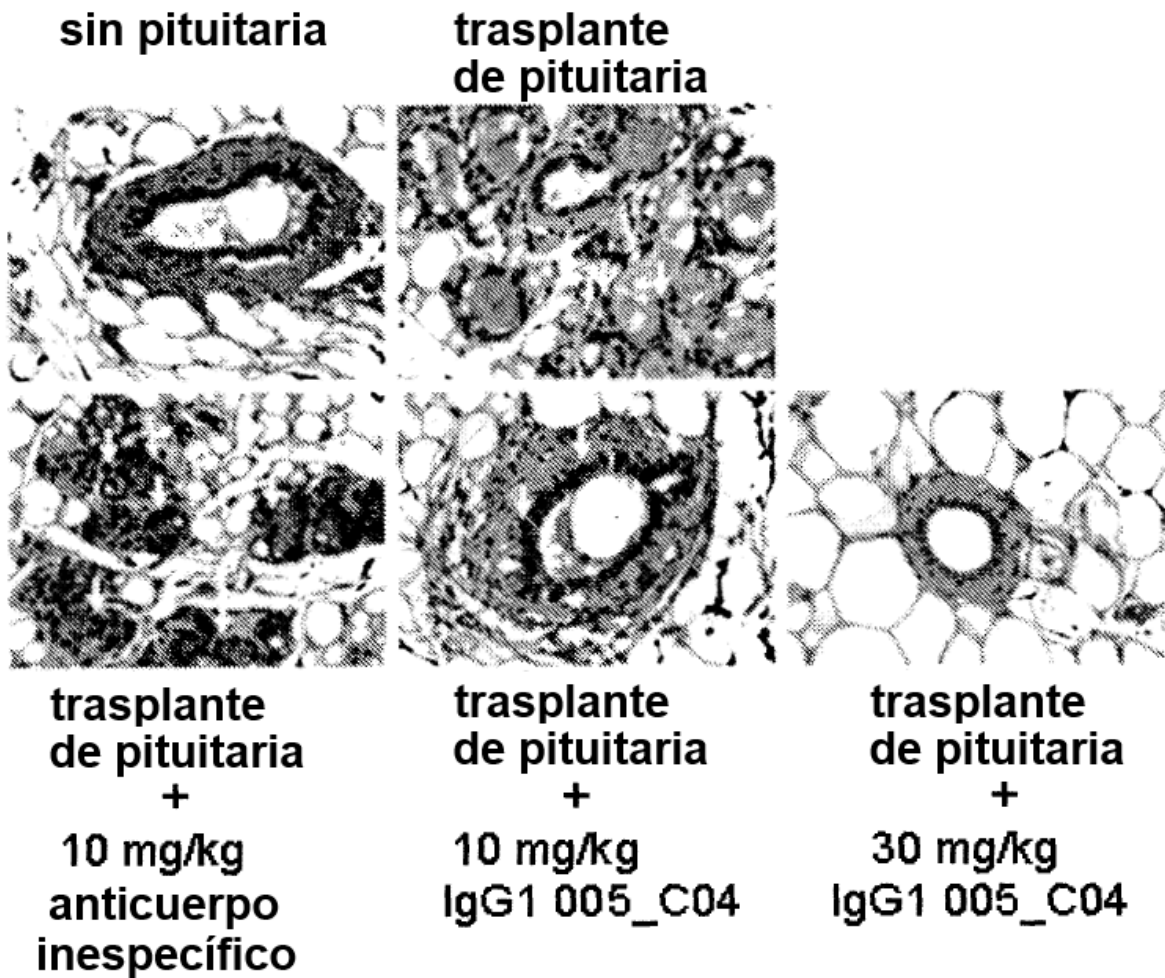


Figura 16: Efecto de neutralizar PRLR en la inhibición de la hiperplasia de próstata

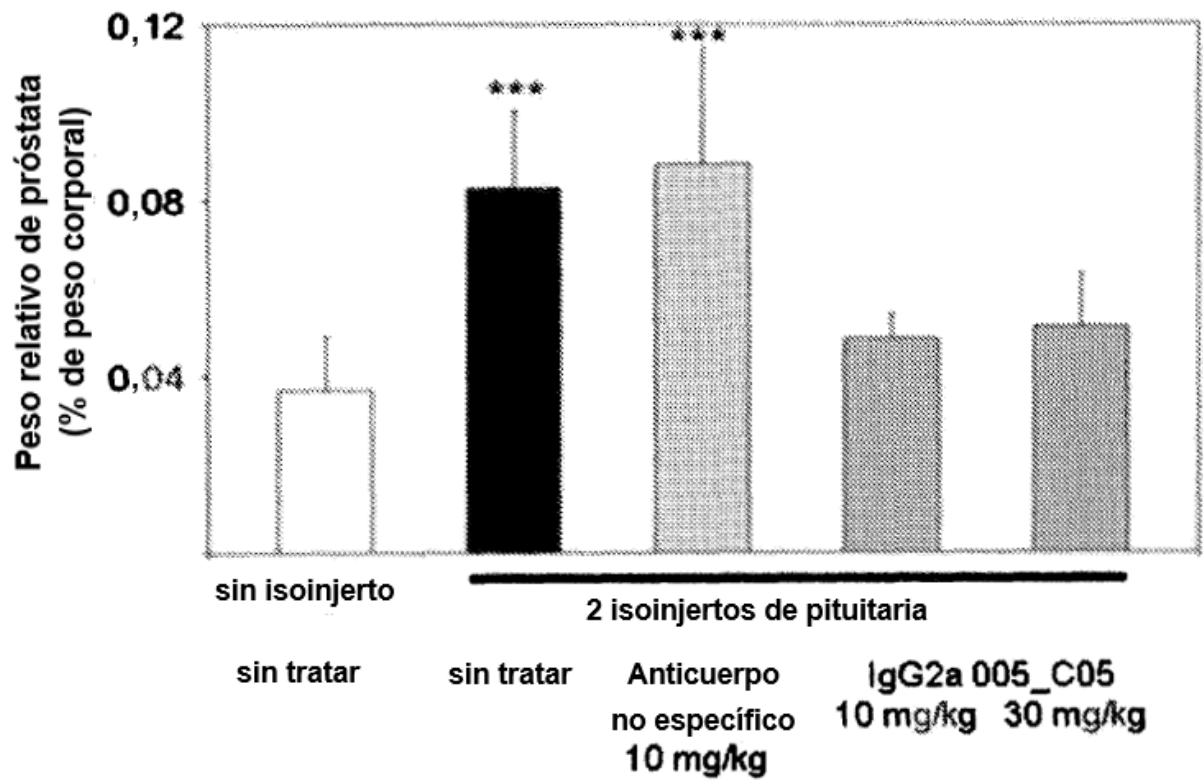
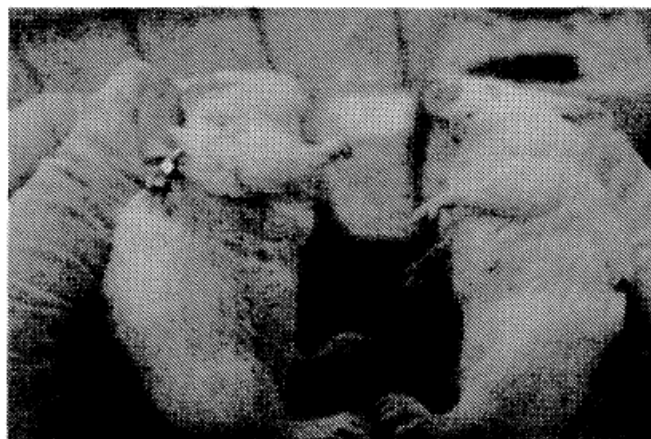
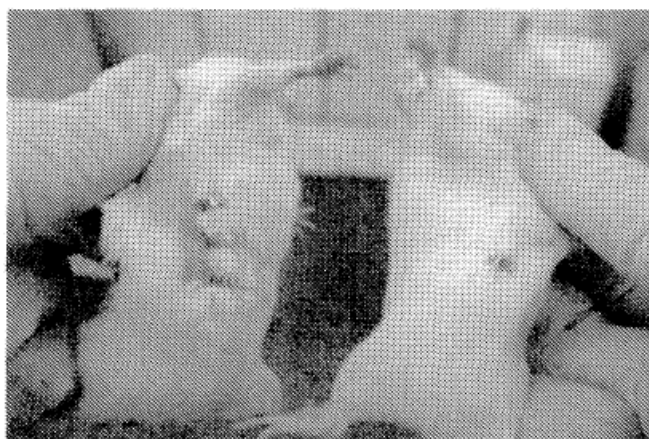


Figura 17: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en el crecimiento del pelo en presencia de hiperprolactinemia



Sin tratamiento

**IgG2a 005_C04
30 mg/kg**



**Anticuerpo
inespecífico
10 mg/kg**

**IgG2a 005_C04
10 mg/kg**

Figura 18: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en el recrecimiento del pelo en ratones machos y hembras en condiciones normo- e hiperprolactinémicas

A Análisis de ratones hembras

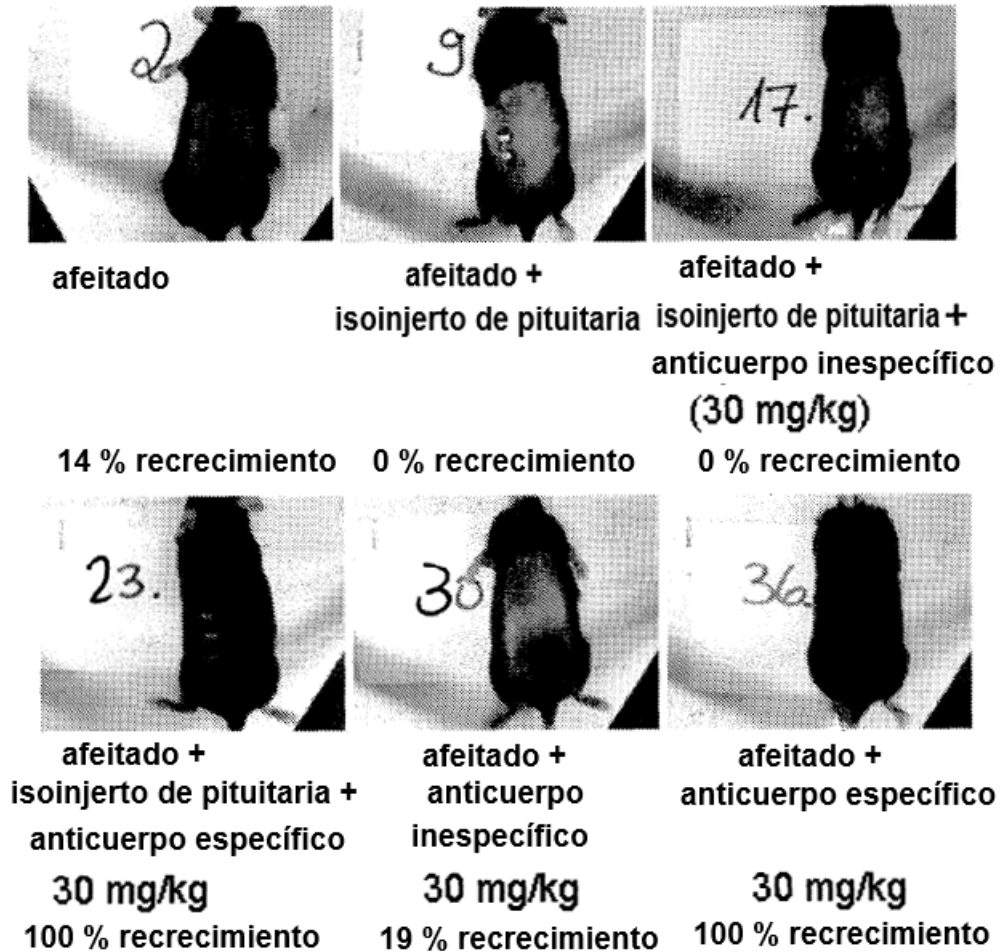


Figura 18: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR estimulando el recrecimiento del pelo en ratones machos y hembras en condiciones normo- e hiperprolactinémicas

B Análisis de ratones machos

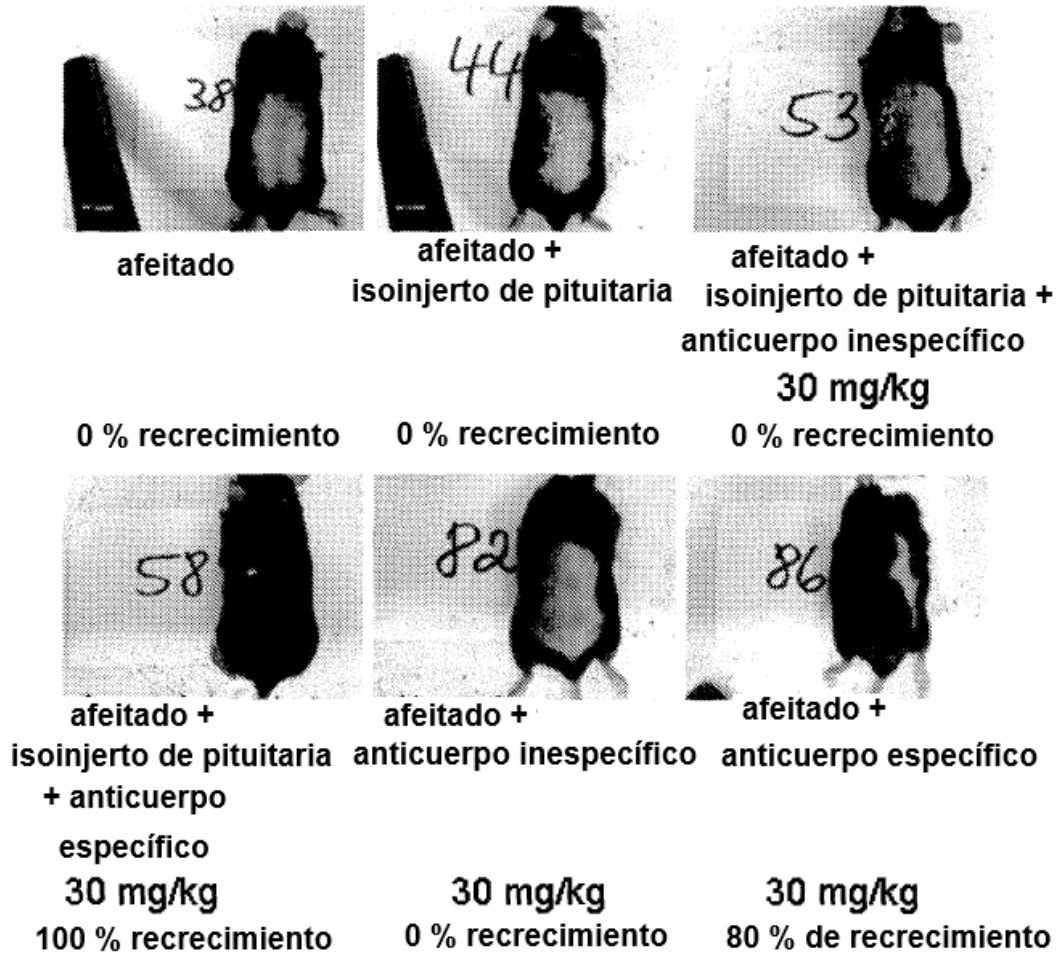
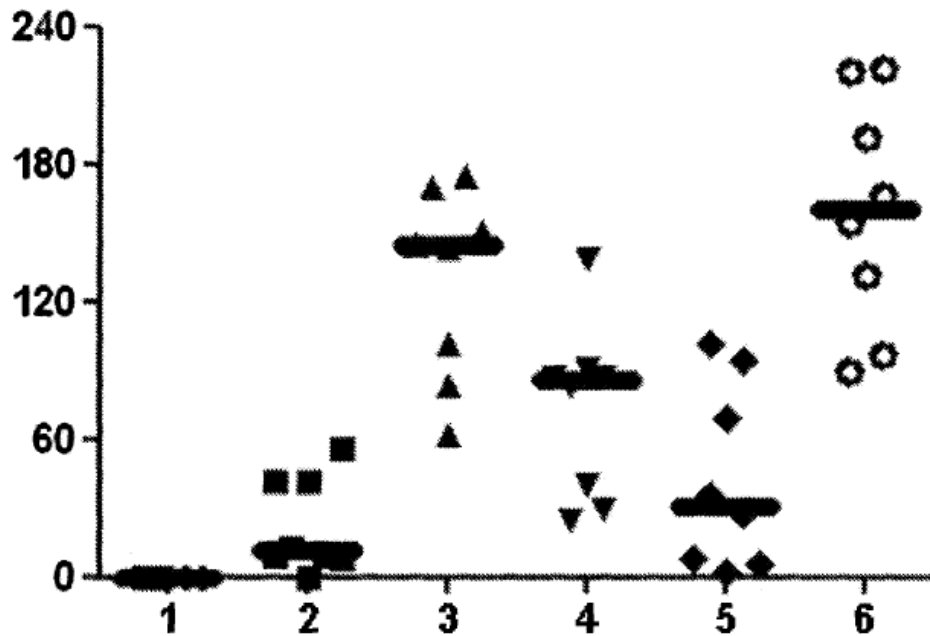


Figura 19: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la proliferación de células epiteliales en la glándula mamaria en terapia hormonal combinada de estrógeno más progestina



grupo 1: ratones ovariectomizados tratados con vehículo

grupo 2: ratones ovariectomizados tratados con 100 ng de estradiol

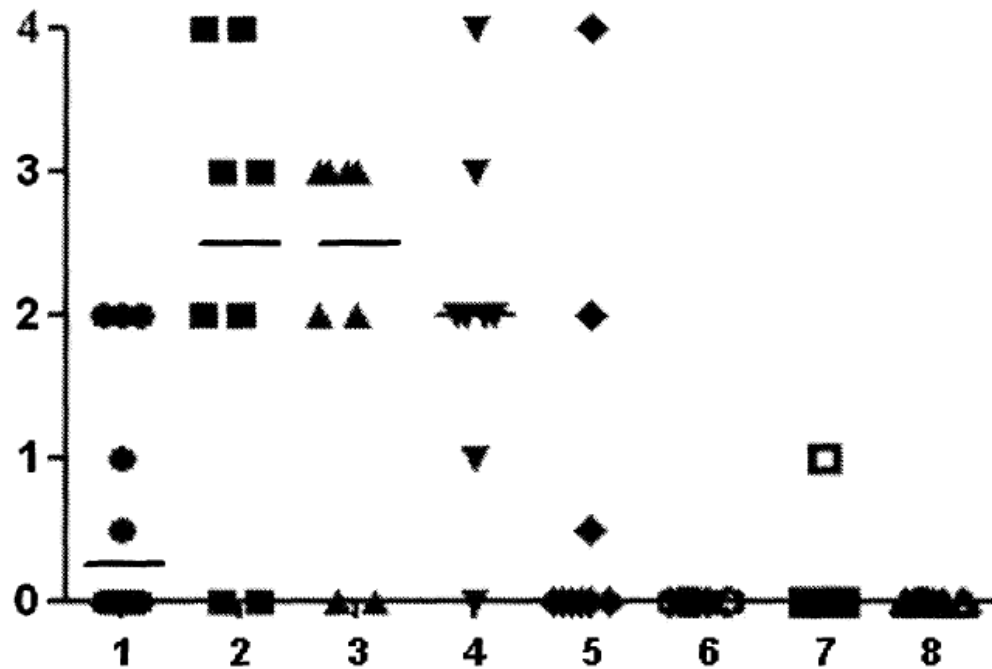
grupo 3: ratones ovariectomizados tratados con 100 ng de estradiol (E) + 100 mg/kg de progesterona (P)

grupo 4: ratones ovariectomizados tratados con E + P y anticuerpo específico 005_C04 a una dosis de 10 mg/kg una vez a la semana

grupo 5: ratones ovariectomizados tratados con E + P y anticuerpo específico 005_C04 a una dosis de 30 mg/kg una vez a la semana

grupo 6: ratones ovariectomizados tratados con E + P y anticuerpo control inespecífico a una dosis de 30 mg/kg una vez a la semana

Figura 20: Efecto de anticuerpos neutralizantes del PRLR en la endometriosis interna (adenomiosis uterina)



grupo 1: sin isoinjerto de pituitaria

grupo 2: isoinjerto de pituitaria

grupo 3: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo inespecífico 30 mg/kg una vez a la semana

grupo 4: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo inespecífico 30 mg/kg una vez a la semana

grupo 5: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo específico 005_C04 10 mg/kg una vez a la semana

grupo 6: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo específico 005_C04 10 mg/kg una vez a la semana

grupo 7: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo específico 005_C04 30 mg/kg una vez a la semana

grupo 8: isoinjerto de pituitaria + anticuerpo específico 005_C04 30 mg/kg una vez a la semana

Figura 21: Estudios de unión con las variantes maduras 006-H08 (Fab de sobrenadantes de *E. coli*). Resultados de ensayos de HTRF medidos a diferentes puntos de tiempo usando el dominio extracelular del PRLR humano.

