

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 943**

51 Int. Cl.:

C07K 16/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2008 PCT/US2008/000104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2008 WO08085878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2008 E 08712978 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2109622**

54 Título: **Anticuerpos de alta afinidad que neutralizan la enterotoxina B estafilocócica**

30 Prioridad:

03.01.2007 US 883271 P
06.02.2007 US 888405 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2017

73 Titular/es:

MORPHOTEK, INC. (100.0%)
210 WELSH POOL ROAD
EXTON, PA 19341, US

72 Inventor/es:

SASS, PHILIP M.;
NICOLAIDES, NICHOLAS C.;
GRASSO, LUIGI;
BERGER, MARC y
SAI, TAO

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 619 943 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 de alta afinidad que neutralizan la enterotoxina B estafilocócica

5 CAMPO

[0001] La presente invención se encuadra, de forma general, en el campo de la inmunoterapia. Más concretamente, la invención se refiere a anticuerpos monoclonales que pueden neutralizar toxinas bacterianas, y a procedimientos para el uso de dichos anticuerpos para tratar a sujetos expuestos a dichas toxinas.

10 ANTECEDENTES

[0002] En la actualidad, se presta gran atención a la amenaza que supone el bioterrorismo, dada la facilidad de uso de muchos de los agentes mortales y la accesibilidad a poblaciones en su mayor parte desprotegidas. Las consecuencias económicas y políticas de un ataque bioterrorista pueden ser tremendas, como se constató en los ataques llevados a cabo con sobres cargados de "ántrax" (carbunco) en Washington D.C. y Nueva York en 2001, que causaron graves problemas en el servicio postal de correos y provocaron 18 muertes. A raíz de la amenaza que constituyen tales agentes, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control*) de Estados Unidos elaboraron una lista de agentes biológicos que se pueden usar como "arma" y que tienen el potencial de ocasionar morbilidad y mortalidad a gran escala. Tales agentes se han clasificado en tres grupos (A, B y C) en función de su potencial de amplia diseminación entre las poblaciones civiles. Se considera que los agentes de la Categoría B tienen una capacidad de diseminación moderada y que, si se liberan intencionadamente en el seno de poblaciones civiles, causan morbilidad y mortalidad moderadas. En la lista de los agentes de la Categoría B está la enterotoxina B estafilocócica (SEB, por sus siglas en inglés), que es producida por el microorganismo *Staphylococcus aureus* (Mantis, NJ (2005) Adv. Drug Del. Rev. 57:1424-39). La SEB tiene el potencial de enfermar a los seres humanos a dosis relativamente bajas; en particular, cuando la vía de administración es a través de la superficie de una mucosa. Las vías de administración habituales de la SEB son: inhalación en forma de aerosol, o ingestión de SEB presente en alimentos o en agua.

[0003] Las enterotoxinas, antigénicamente diferentes, secretadas por diferentes cepas de *S. aureus*, son al menos siete (Kotb (1998) Curr. Opin. Microbiol 1:56-65; Bergdoll (1983) Enterotoxins, in: C.S.F. Easmon, C. Adlam (Eds.), *Staphylococcus and Staphylococcal Infections*, Academic Press, Nueva York, Nueva York, páginas 559-598). La SEB es un solo polipéptido que tiene una masa molecular de aproximadamente 28.000 Da (28 KDa) y que comprende dos dominios muy compactos: un dominio grande y un dominio pequeño (Swaminathan *et al.* (1992) Nature 359:801-6). La SEB tiene una estructura terciaria compacta que le confiere gran resistencia a la degradación por parte de las proteasas (como la tripsina, la quimotripsina y la papaína). Probablemente, dicha resistencia a las proteasas contribuye a la estabilidad de la SEB en la luz intestinal (Mantis (2005)).

[0004] La infección de un organismo hospedador por bacterias patógenas tales como los estafilococos se ve facilitada por la producción de exotoxinas. La SEB producida por *S. aureus* es una proteína clasificada como un "superantígeno" (SAG). Los superantígenos se definen como toxinas capaces de activar las células T mediante la formación de un puente entre un MHC II (complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II) de las células presentadoras de antígeno (APC, por sus siglas en inglés) y los receptores de células T (TCR, por sus siglas en inglés), en subconjuntos concretos de células T CD4⁺ y CD8⁺. La SEB reconoce uno de los siete tipos de receptores de células T V β ⁺ humanos: V β 3, 12, 13.2, 14, 15, 17, 20 (Jardetzky *et al.* (1994) Nature 368:711-8; Leder *et al.* (1998) J. Exp. Med. 187:823-33; Li *et al.* (1998) Immunity 9:807-16). A consecuencia de la unión a la SEB, las células T liberan cantidades masivas de citoquinas (como, entre otras, la IL-2, el TNF- β y el interferón- γ) y sufren una hiperproliferación que, en última instancia, conduce a su depleción (Kappler *et al.* (1989) Science 244:811-3). Las APC MHC II⁺ responden produciendo TNF- α e IL-1 (Krakauer (2003) Methods Mol. Biol. 214:137-49). En la interacción con el MHC II participan dos regiones de la SEB, incluido un bolsillo hidrófobo cercano a L45 y un bolsillo polar que incluye los residuos Y89, Y115 y E67 (Mantis (2005); Jardetzky *et al.* (1994); Olson *et al.* (1997) J. Mol. Recognit. 10:277-89; y, Seth *et al.* (1994) Nature 369:324-7). Se prevé que cuando se obtenga una mayor comprensión de las interacciones moleculares entre la SEB y TCR-MHC II, se podrá avanzar en el desarrollo de candidatos a vacunas atenuadas contra la SEB; de hecho, dicha previsión ya se materializado, hasta cierto punto (Ulrich *et al.* (1998) Vaccine 16:1857-64).

[0005] La SEB es una proteína bastante estable, aunque puede desnaturalizarse mediante ebullición prolongada. Se considera que, puesto que es estable en forma de aerosol, su uso como agente bioterrorista es probable. La SEB es una toxina incapacitante, con una DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población), por inhalación, de 27 μ g/kg, y una DI₅₀ (la dosis infectiva para el 50% de la población) de tan solo 0,0004 μ g/kg. Las vías de entrada de la SEB en el cuerpo más frecuentes son la ingestión o la inhalación, que conducen a dos presentaciones clínicas diferentes: la intoxicación alimentaria por SEB, y el síndrome respiratorio por SEB. Es improbable que la SEB sea ingerida en el campo de batalla, pero, en caso de un ataque terrorista, ambas vías son posibles. Como arma de destrucción masiva terrorista, lo más probable es que la SEB fuese diseminada en forma de aerosol. (Madsen (2001) Clinics in Laboratory Medicine 21:593-605).

[0006] La intoxicación alimentaria por SEB se caracteriza por espasmos abdominales severos y, habitualmente, por diarrea no hemorrágica; a veces, se acompaña de cefalea y fiebre. Los síntomas aparecen súbitamente, por lo general dentro de un plazo de 2 a 8 horas tras la ingestión, y suelen disminuir en 12 horas o menos. La inhalación de la toxina preformada aerosolizada produce síndrome respiratorio por SEB, que se caracteriza por fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias, tos no productiva, disnea y dolor torácico retroesternal. La deglución accidental de la toxina tiene como consecuencia náuseas y vómitos, y el contacto de los ojos con la toxina puede inducir infección conjuntival. La fiebre, de 39 °C a 41 °C, puede perdurar hasta 5 días, y la tos puede persistir durante un período de hasta 4 semanas. El mecanismo de la muerte, en caso de inhalación fatal, es el edema pulmonar (Madsen 2001).

[0007] Se están desarrollando diversas estrategias posibles para el tratamiento de los individuos infectados por SEB, aunque en la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz. Un enfoque que se ha intentado, con éxito limitado, ha sido el uso de inmunoglobulinas por vía intravenosa (Darrenberg *et al.* (2004) Clin. Infect. Dis. 38:836-42). Recientemente se ha informado de otro enfoque, que está aún en desarrollo, en un sistema-modelo murino de SEB (Krakauer *et al.* (2006) Antimicrob. Agents Chemother. 50:391-5). En dicho sistema-modelo murino de SEB, se expusieron ratones a la SEB, y se trataron dichos ratones con el fármaco antiinflamatorio dexametasona. En un modelo de SEB potenciada mediante LPS (lipopolisacárido), el choque tóxico puede detenerse si se administra rápidamente dicho fármaco a los ratones, tras la exposición a la SEB (la ventana de tratamiento es corta). Sin embargo, en términos prácticos, sería difícil diagnosticar correctamente la exposición a la SEB y administrar suficiente dexametasona para detener las enfermedades mediadas por SEB dentro de dicha ventana de tratamiento corta.

[0008] Las investigaciones de cara a la obtención de una vacuna contra la SEB las ha llevado a cabo principalmente el Instituto de investigaciones médicas contra las enfermedades infecciosas del Ejército de los Estados Unidos (USAMRIID, *United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases*). El desarrollo de las vacunas se ha centrado en el uso de la toxina, inactivada mediante formol (Tseng *et al.* (1995) Infect. Immun. 63:2880-5). Habitualmente, la vacuna con el toxoide se elabora mediante incubación prolongada en formol, a pH 7,5. Si bien la vacuna con el toxoide SEB se mostró inmunogénica y los pacientes desarrollaron una reacción inmunitaria frente a la SEB, en años recientes dicha vacuna ha sido abandonada en su mayor parte por el USAMRIID, en favor de mutantes atenuados recombinantes, dirigidos contra sitios (Stiles *et al.* (2001) Infect. Immun. 69:2031-6). Desafortunadamente, dichos mutantes pueden no ser adecuados para su uso en seres humanos, porque se ha observado, en estudios en primates, que mantienen la actividad emética (en Harris *et al.* (1993) Infect. Immun. 61:3175-83).

[0009] Leclaire *et al.* (Infect. Immun. 2002, 70(5): 2278) describen una preparación de anticuerpos de gallina inmunopurificados (IgY) contra la enterotoxina B estafilocócica (SEB) de tipo natural.

[0010] De la revisión que acabamos de realizar de las investigaciones llevadas a cabo contra la SEB se desprende que actualmente se carece de procedimientos eficaces para combatir un uso terrorista de la SEB. Por lo tanto, un enfoque con el que concebir un fármaco capaz de neutralizar la actividad de la SEB *in vivo* sería una herramienta terapéutica valiosa en seres humanos para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mediadas por la SEB.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA

[0011] En la invención se presentan anticuerpos humanos y fragmentos fijadores de antígeno humanos, aislados, que se unen de manera específica a la enterotoxina B de *Staphylococcus* (enterotoxina B estafilocócica) y que, preferiblemente, la neutralizan. En un primer aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo humano aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la enterotoxina B estafilocócica con una constante de disociación (KD) inferior a 3×10^{-10} M, y en donde la CDR1 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 144, la CDR2 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 146, y la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 148; y en donde, además, la CDR1 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 136, la CDR2 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 138, y la CDR3 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 140, o en donde el dominio variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 230, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 228, o en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 216, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 214.

[0012] Preferiblemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales humanos. La invención proporciona también células que expresan el anticuerpo o los fragmentos fijadores de antígeno del mismo de la invención, tales como células de hibridoma y células de expresión.

[0013] La invención contempla también anticuerpos o fragmentos de los mismos fijadores de antígeno, que compiten por la unión a la SEB con el anticuerpo 154G12.

[0014] La invención contempla también anticuerpos, o fragmentos de los mismos fijadores de antígeno, que se unen al mismo epítipo al que se une el anticuerpo 154G12.

5 [0015] La invención presenta asimismo polinucleótidos que codifican los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno, de la invención, que se unen de manera específica a la enterotoxina B estafilocócica. En otro aspecto, la presente invención proporciona un polinucleótido que codifica un anticuerpo o un fragmento del mismo de unión a antígeno, de la invención.

10 [0016] En otro aspecto, la presente invención proporciona un vector que comprende un polinucleótido de la invención.

[0017] Asimismo, la invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo de unión a antígeno, de la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 [0018] En otro aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo o un fragmento de él de unión a antígeno, de la invención, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto, o para la neutralización de la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto.

20 [0019] En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de unión a antígeno, de la invención, y dicho procedimiento comprende cultivar una célula hospedadora en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo, o un fragmento del mismo de unión a antígeno, y recuperar, del cultivo celular, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0020] En la Figura 1 se muestra la secuencia de aminoácidos de la enterotoxina B estafilocócica (SEB) de la cepa ATCC14458 de *S. aureus* (en negrita) (SEC N.º ID: 46). Paralelamente, se proporciona (en cursiva) otra secuencia de aminoácidos de la SEB, y se ilustran las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de la SEB y de la vacuna basada en una muteína (forma mutante) de la SEB (STEB) (fondo resaltado en color oscuro) (SEC N.º ID: 45) (Boles *et al.* (2003) Clin. Immunol. 108:51-9); asimismo, se ilustran los epítopos de unión a la IVIG (inmunoglobulina intravenosa) (subrayado simple) (Nishi *et al.* (1997) J. Immunol. 158:247-54), los enlaces H (puentes de H) de unión a los receptores de células T (subrayado doble) (Li *et al.* (1998) Immunity 9:807-16), y los contactos de Van der Waals que participan en la unión a los receptores de células T (fondo resaltado en color claro). En las Figuras 2A-2D se muestran las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes a las cadenas H (pesada) y L (ligera), así como las secuencias de aminoácidos de dichas cadenas, del anticuerpo 154G12 (con las SEC N.º ID: 133-134, 141-142, 213-216, 227-230). Las regiones en negrita de las secuencias indican las CDR (regiones determinantes de complementariedad), el segmento subrayado denota una secuencia líder añadida mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa), y las regiones sombreadas indican el dominio variable.

40 En las Figuras 3A-3D se muestran las regiones CDR y FWR (región de andamiaje (*framework* en inglés) del anticuerpo 154G12 (con las SEC N.º ID: 135-140, 143-148, 252-263).

En las Figuras 4A-4B se muestran las secuencias de ácidos nucleicos, con codones optimizados, correspondientes a las cadenas H y/o L del anticuerpo 154G12 (con las SEC N.º ID: 178, 192, 205, 217-219). Las regiones en negrita de las secuencias indican las CDRs, el segmento subrayado denota una secuencia líder añadida mediante PCR, y las regiones sombreadas indican el dominio variable.

45 En las Figuras 5A-5B se muestran las secuencias de ácidos nucleicos, con codones optimizados, correspondientes a las regiones CDR y FWR del anticuerpo 154G12 (con las SEC N.º ID: 207-212, 221-226).

50 La Figura 6 ilustra la unión de los anticuerpos 79G9, 100C9 y 154G12 a las enterotoxinas estafilocócicas SEA, SED, SEC1, SEC2 y TSST-1; a las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas SPE-A y SPE-B; y al toxoide tetánico. Las barras rayadas ilustran la unión de los anticuerpos de control específicos de TSST-1 o del toxoide tetánico (los anticuerpos 79G9 y 100C9 no forman parte de la invención, sino que se usan con fines comparativos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55

[0021] Con fines prácticos, en la Tabla 1 se enumera cada SEC N.º ID ("secuencia con número de identificación", o simplemente, "número de secuencia") y el nombre de la secuencia correspondiente.

Tabla 1. Números de secuencia (SEC N.º ID)

60

SEC N.º ID	Descripción de la secuencia
1	Cebador 390
2	Cebador 391
3	Cebador 883

ES 2 619 943 T3

4	Cebador 974
5	Cebador 975
6	Cebador 1463
7	Cebador 882
8	Cebador 885
9	Cebador 888
10	Cebador 900
11	Cebador 1017
12	Cebador 1018
13	Cebador 1019
14	Cebador 1024
15	Cebador 1040
16	Cebador 1500
17	Cebador 1550
18	Cebador 1551
19	Cebador 1552
20	Cebador 1553
21	Secuencia de nucleótidos líder 2
22	Cebador 1557
23	Cebador 1559
24	Cebador 1560
25	Cebador 1570
26	Cebador 996
43	Secuencia de nucleótidos líder 1
44	Secuencia de aminoácidos líder
133	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena ligera del 154G12
134	Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del 154G12
135	Secuencia de aminoácidos de la región FWR1 de la cadena ligera del 154G12
136	Secuencia de aminoácidos de la región CDR1 de la cadena ligera del 154G12
137	Secuencia de aminoácidos de la región FWR2 de la cadena ligera del 154G12
138	Secuencia de aminoácidos de la región CDR2 de la cadena ligera del 154G12
139	Secuencia de aminoácidos de la región FWR3 de la cadena ligera del 154G12
140	Secuencia de aminoácidos de la región CDR3 de la cadena ligera del 154G12
141	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena pesada del 154G12
142	Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del 154G12
143	Secuencia de aminoácidos de la región FWR1 de la cadena pesada del 154G12
144	Secuencia de aminoácidos de la región CDR1 de la cadena pesada del 154G12
145	Secuencia de aminoácidos de la región FWR2 de la cadena pesada del 154G12
146	Secuencia de aminoácidos de la región CDR2 de la cadena pesada del 154G12
147	Secuencia de aminoácidos de la región FWR3 de la cadena pesada del 154G12
148	Secuencia de aminoácidos de la región CDR3 de la cadena pesada del 154G12
150	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente al dominio variable de la cadena ligera del 100C9

ES 2 619 943 T3

178	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente al dominio variable de la cadena ligera del 154G12
192	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente al dominio variable de la cadena pesada del 154G12
205	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena ligera del 154G12
206	Secuencia de nucleótidos líder 3
207	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR1 de la cadena ligera del 154G12
208	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR1 de la cadena ligera del 154G12
209	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR2 de la cadena ligera del 154G12
210	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR2 de la cadena ligera del 154G12
211	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR3 de la cadena ligera del 154G12
212	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR3 de la cadena ligera del 154G12
213	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena ligera del 154G12 (menos la secuencia líder)
214	Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del 154G12 (menos la secuencia líder)
215	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena pesada del 154G12 (menos la secuencia líder)
216	Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del 154G12 (menos la secuencia líder)
217	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena ligera del 154G12 (menos la secuencia líder)
218	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena pesada del 154G12 (menos la secuencia líder)
219	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena pesada del 154G12
220	Secuencia de nucleótidos líder 4
221	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR1 de la cadena pesada del 154G12
222	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR1 de la cadena pesada del 154G12
223	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR2 de la cadena pesada del 154G12
224	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR2 de la cadena pesada del 154G12
225	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región FWR3 de la cadena pesada del 154G12
226	Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la región CDR3 de la cadena pesada del 154G12
227	Secuencia de nucleótidos correspondiente al dominio variable de la cadena ligera del 154G12

228	Secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena ligera del 154G12
229	Secuencia de nucleótidos correspondiente al dominio variable de la cadena pesada del 154G12
230	Secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada del 154G12
233	Cebador 1015
234	Cebador 1020
235	Cebador 1321
236	Cebador 1461
237	Cebador 1530
238	Cebador 1578
239	Cebador 1582
240	Cebador 1730
241	Cebador 1731
242	Cebador 1732
243	Cebador 1733
244	Cebador 1734
245	Cebador 1735
246	Cebador 1736
247	Cebador 1737
252	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR1 de la cadena pesada del 154G12
253	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR1 de la cadena pesada del 154G12
254	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR2 de la cadena pesada del 154G12
255	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR2 de la cadena pesada del 154G12
256	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR3 de la cadena pesada del 154G12
257	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR3 de la cadena pesada del 154G12
258	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR1 de la cadena ligera del 154G12
259	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR1 de la cadena ligera del 154G12
260	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR2 de la cadena ligera del 154G12
261	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR2 de la cadena ligera del 154G12
262	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región FWR3 de la cadena ligera del 154G12
263	Secuencia de nucleótidos correspondiente a la región CDR3 de la cadena ligera del 154G12
264	Cebador 1577
265	Cebador 1584

[0022] En la especificación y en las reivindicaciones se usan diversos términos relacionados con los procedimientos y otros aspectos de la presente invención. A menos que se indique de otro modo, se debe dar a dichos términos el significado que tienen ordinariamente en este campo del conocimiento. Otros términos, definidos específicamente, se deben entender de manera acorde con las definiciones de ellos que se proporcionan en el presente.

[0023] En esta invención se usan las siguientes abreviaturas: SEB, enterotoxina B estafilocócica; PBMC, células mononucleares de sangre periférica; BSA, seroalbúmina bovina; TT, toxoide tetánico; HEL, lisozima de huevo de gallina; CAB, albúmina de embrión de pollo; BGG, gammaglobulina bovina; TCR, receptor de células T; CDR, región determinante de complementariedad; FWR, región de andamiaje (región "framework").

[0024] Tal y como se usan en esta especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" engloban también las formas plurales, a menos que se desprenda de otro modo del contenido. Por ejemplo, cuando aquí se hace referencia a "una célula", ello comprende también una combinación de dos o más células, y así en otros casos en general.

[0025] En este contexto, el término "aproximadamente" (o "aproximado" o "alrededor de unos" o "en torno a", etc.) se usa al hacer referencia a un valor medible como, por ejemplo, una cantidad, una duración en el tiempo, y similares, y se debe entender que engloba variaciones del $\pm 20\%$ o del $\pm 10\%$, más preferiblemente del $\pm 5\%$, aún más preferiblemente del $\pm 1\%$, e incluso más preferiblemente del $\pm 0,1\%$, respecto del valor especificado, dado que tales variaciones resultan apropiadas para la puesta en práctica de los procedimientos aquí descritos.

[0026] “Aislado/a/s” significa “alterado/a/s por la mano del hombre”, a diferencia del estado natural. Si una molécula o una composición se da en la naturaleza, se ha “aislado” la misma si ha sido modificada, retirada de su entorno original o ambas cosas. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido presente de manera natural en una planta o animal vivos, no se ha “aislado”; sin embargo, ese mismo polinucleótido o polipéptido, si ha sido separado de los materiales con los que coexiste en su estado natural, ha sido “aislado” conforme al significado que aquí se le da a ese término.

[0027] “Polinucleótido” y su sinónimo denominado “molécula de ácido nucleico”, se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN sin modificar, o ARN o ADN modificados. El término “polinucleótidos” comprende, entre otras posibilidades, ADN de cadena única y de cadena doble, ADN que sea una mezcla de regiones de cadena única y de cadena doble, ARN de cadena única y de cadena doble, ARN que sea una mezcla de regiones de cadena única y de cadena doble, y moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser de cadena única o, más habitualmente, de cadena doble, o una mezcla de regiones de cadena única y de cadena doble. Además, “polinucleótido” se refiere regiones de cadena triple que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. El término polinucleótido comprende además ADN o ARN que contienen una o más bases modificadas y ADN o ARN con esqueletos modificados en aras de una mayor estabilidad o por otras razones. Cuando aquí se hace referencia a bases “modificadas”, se entiende que ello incluye, por ejemplo, bases tritoladas y bases inusuales como, por ejemplo, inosina. Se pueden efectuar muy diversas modificaciones al ADN y al ARN; por ello, el término “polinucleótido” comprende también formas química, enzimática o metabólicamente modificadas de polinucleótidos, como las que se encuentran habitualmente en la naturaleza, así como las formas químicas del ADN y del ARN que son características de los virus y de las células. “Polinucleótido” comprende asimismo cadenas de ácidos nucleicos relativamente cortas, que a menudo se denominan “oligonucleótidos”.

[0028] “Sustancialmente iguales”, en relación a secuencias de ácidos nucleicos o de aminoácidos, significa que existe una igualdad de al menos el 65%, aproximadamente, entre dos o más secuencias (son idénticas entre sí en al menos un 65% aproximadamente). Preferiblemente, el término se refiere a una igualdad, entre dos o más secuencias, de al menos el 70%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 75%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 80%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 85%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 90%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 91%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 92%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 93%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 94%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 95%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 96%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 97%, aproximadamente; más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 98%, aproximadamente; y más preferiblemente, a una igualdad de al menos el 99%, aproximadamente, o superior.

[0029] Un “vector” es un replicón como, por ejemplo, un plásmido, fago, cósmido o virus en el que se puede insertar operativamente otro segmento de ácido nucleico para poder lograr la replicación o la expresión de dicho segmento.

[0030] El término “unidas operativamente” o “insertadas operativamente” significa que las secuencias reguladoras necesarias para la expresión de la secuencia codificadora se sitúan, dentro una molécula de ácido nucleico, en las posiciones adecuadas en relación a la secuencia codificadora, a fin de posibilitar la expresión de la secuencia codificadora. Por ejemplo, un promotor se une operativamente a una secuencia codificadora cuando el promotor es capaz de controlar la transcripción o la expresión de dicha secuencia codificadora. Las secuencias codificadoras pueden unirse operativamente a promotores o a secuencias reguladoras, en una orientación que es la del “sentido habitual” (“sense”) o en “sentido contrario” al “habitual” (“antisense”). A veces, el término “unidos operativamente” se aplica a la disposición de otros elementos de control de la transcripción (por ejemplo, “potenciadores”) en un vector de expresión.

[0031] Se entiende que una célula ha sido “transformada” o “transfectada” por ácidos nucleicos exógenos o heterólogos como, por ejemplo, ADN, cuando dicho ADN ha sido introducido en la célula. El ADN transformador puede integrarse o no (mediante enlaces covalentes) en el genoma de la célula. En las células de procariotas, levaduras y mamíferos, por ejemplo, el ADN transformador puede mantenerse en un elemento episomal como, por ejemplo, un plásmido. Con respecto a las células eucarióticas, una célula transformada de manera estable, o “célula estable”, es una en la que el ADN transformador se ha integrado en un cromosoma, de manera que es heredado por las células hijas mediante la replicación cromosómica. Dicha estabilidad es demostrada por la capacidad de la célula eucariótica de establecer líneas celulares o clones que comprendan una población de células hijas que contienen el ADN transformador. Un “clon” es una población de células derivadas de una única célula o ancestro común, mediante mitosis. Una “línea celular” es un clon de una célula primaria que es capaz de crecer de manera estable *in vitro* durante muchas generaciones.

[0032] “Polipéptido” se refiere a cualquier péptido o proteína que comprenda dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o por enlaces peptídicos modificados (a saber, isoésteres peptídicos). “Polipéptido”

se refiere tanto a cadenas cortas, comúnmente denominados péptidos, oligopéptidos u oligómeros, como a cadenas más largas, comúnmente denominados proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos que no sean los 20 aminoácidos codificados por los genes. El término “polipéptidos” comprende las secuencias de aminoácidos modificadas por procesos naturales, tales como el procesado postraduccion, o mediante técnicas de modificación químicas, que son conocidas en este campo del conocimiento. Tales modificaciones están ampliamente descritas en los textos básicos de este campo, así como en monografías más detalladas y en una voluminosa cantidad de investigaciones (bibliografía). Las modificaciones pueden acaecer en cualquier lugar de un polipéptido, incluidos el esqueleto del péptido, las cadenas laterales de los aminoácidos y los extremos aminoterminal o carboxiterminal. El lector entenderá que, en varios lugares (“sitios”) de un polipéptido dado puede estar presente o producirse el mismo tipo de modificación, y en el mismo grado o en grados variables. Además, un polipéptido determinado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden ser ramificados (como consecuencia de una ubiquitinación); también pueden ser cíclicos (con o sin ramificación). Los polipéptidos cíclicos, ramificados o cíclicos ramificados pueden surgir de procesos postraduccionales naturales, o pueden producirse mediante procedimientos sintéticos. Son modificaciones posibles, entre otras, las siguientes: acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de una fracción hemo, unión covalente de un nucleótido o de un derivado nucleotídico, unión covalente de un lípido o de un derivado lipídico, unión covalente de fosfatidilinositol, enlaces cruzados, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de enlaces cruzados covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de anclajes glicosilfosfatidilinositol (GPI), hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesado proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición (mediada por ARN transferente) de aminoácidos a proteínas (como, por ejemplo, arginilación), y ubiquitinación. Véase, por ejemplo, *Proteins - Structure and Molecular Properties*, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1993, y Wold, F., *Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects*, páginas 1-12 in *Posttranslational Covalent Modification of Proteins*, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; Seifter *et al.*, *Analysis for Protein Modifications and Nonprotein Cofactors*, *Meth Enzymol* (1990) 182:626- 646, y Rattan *et al.*, *Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging*, *Ann NY Acad Sci* (1992) 663:48-62.

[0033] El término “biomoléculas” incluye proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos, lípidos, monosacáridos, polisacáridos, así como todos los fragmentos, análogos, homólogos, conjugados y derivados de los mismos.

[0034] Los términos “expresar” y “producir” se usan en la presente invención como sinónimos y se refieren a la biosíntesis de un producto génico. Dichos términos engloban la transcripción de un gen a ARN. Dichos términos engloban también la traducción del ARN en uno o más polipéptidos, y engloban todas las modificaciones postranscripcionales y postraduccionales que se dan de forma natural. La expresión/producción de un anticuerpo puede acaecer dentro del citoplasma de la célula, y/o hacia el entorno extracelular, como, por ejemplo, el medio de cultivo de un cultivo celular.

[0035] Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren al éxito, o a indicios de éxito, en la atenuación o mejoría de una lesión, patología o estado patológico, incluidos cualesquiera parámetros objetivos o subjetivos tales como: mitigación, remisión, disminución de los síntomas, o hacer que la enfermedad, patología o estado patológico resulte más tolerable para el paciente, ralentizar la velocidad de degeneración o de empeoramiento, hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante, mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto, o prolongar el tiempo de supervivencia. El tratamiento o mejoría de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de exploraciones físicas, exámenes neurológicos y/o evaluaciones psiquiátricas.

[0036] “Cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” se usan aquí como sinónimos, y se refieren a una cantidad de un anticuerpo o de una composición, como los que se describen en el presente, eficaz para conseguir un resultado biológico concreto como, por ejemplo, entre otros posibles, los resultados biológicos que se presentan, describen o ejemplifican en la presente invención. Dichos resultados pueden comprender, por ejemplo, el tratamiento de una enfermedad mediada por exposición a la enterotoxina B estafilocócica, conforme a lo que determine mediante cualquier medio que se estime adecuado en este campo de la técnica.

[0037] “Farmacéuticamente aceptable” se refiere a las propiedades y/o sustancias que se consideran aceptables, desde un punto de vista farmacológico/toxicológico, para el paciente; y las que se consideran aceptables, desde un punto de vista físico-químico, para los químicos que fabrican productos farmacéuticos, en cuanto a su composición, formulación, estabilidad, aceptación por el paciente y biodisponibilidad. El término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un medio que no interfiere en la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos y que no es tóxico para el hospedador al que es administrado.

[0038] Tal y como aquí se usa, el término “inhibición de la mitogénesis *in vitro*” significa una disminución en el número de células, en cultivo, en un 5% aproximadamente, y preferiblemente en un 10% aproximadamente, más preferiblemente en un 20% aproximadamente, más preferiblemente en un 30% aproximadamente, más preferiblemente en un 40% aproximadamente, más preferiblemente en un 50% aproximadamente, más preferiblemente en un 60% aproximadamente, más preferiblemente en un 70% aproximadamente, más preferiblemente en un 80% aproximadamente, más preferiblemente en un 90% aproximadamente, y en el caso más preferible, en un 100% aproximadamente. La inhibición *in vitro* del crecimiento celular mitogénico puede medirse

mediante ensayos conocidos en este campo del conocimiento.

[0039] Debe entenderse que esta invención no se limita a los procedimientos, reactivos, compuestos, composiciones o sistemas biológicos que se emplean aquí en particular y que, por supuesto, pueden variar. Asimismo, debe entenderse que la terminología aquí empleada se usa con la única finalidad de describir realizaciones concretas, y no debe interpretarse que limite en modo alguno el alcance de la presente invención.

[0040] Las toxinas estafilocócicas son un factor de virulencia importante en las infecciones bacterianas por *Staphylococcus*. La exposición a dichas toxinas, por ingestión de alimento o agua contaminados, o por inhalación (por ejemplo, a causa de un ataque terrorista), pueden producir una enfermedad debilitante de aparición rápida. Hasta la fecha actual, ha habido muchas dificultades para lograr tratamientos eficaces de la exposición a toxinas estafilocócicas. No obstante, se ha descubierto, de conformidad con la presente invención, que las toxinas tales como la enterotoxina B estafilocócica pueden neutralizarse mediante anticuerpos.

[0041] Por eso, en un aspecto, esta invención presenta anticuerpos y fragmentos de ellos fijadores de antígeno, aislados, que se unen específicamente a las enterotoxinas de *Staphylococcus* (enterotoxinas estafilocócicas) y, más específicamente, a la enterotoxina B estafilocócica. Dichos anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales, o pueden ser derivados o fragmentos de anticuerpos que conservan la especificidad por las enterotoxinas estafilocócicas. La estructura general de una molécula de anticuerpo comprende un dominio de unión a antígenos, que incluye las cadenas pesadas y ligeras, y el dominio Fc, que desempeña diversas funciones, incluida la fijación del complemento.

[0042] Hay cinco clases de inmunoglobulinas, y la estructura primaria de la cadena pesada, a nivel de la región Fc, determina la clase de inmunoglobulina. Concretamente, las cadenas alfa, delta, épsilon, gamma, y mu se corresponden con los isotipos IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente. Los anticuerpos de la invención comprenden todos los isotipos y multímeros sintéticos de la estructura de cuatro cadenas de las inmunoglobulinas. Los anticuerpos de la invención comprenden también el isotipo IgY, que se encuentra generalmente en el suero de gallina o de pavo o en la yema de huevo de gallina o de pavo. Los anticuerpos se unen de manera específica, no covalente, y reversible, a un antígeno.

[0043] Los fragmentos fijadores de antígeno comprenden porciones de anticuerpos intactos, que conservan la especificidad de unión a antígenos de la molécula de anticuerpo padre. Por ejemplo, los fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender al menos una región variable (una región variable de una cadena pesada o de una cadena ligera). Son ejemplos de fragmentos fijadores de antígeno adecuados, entre otros posibles, los siguientes: anticuerpos con especificidad poliepitópica, anticuerpos biespecíficos, diacuerpos, moléculas de una sola cadena, así como moléculas Fab, F(ab')₂, Fd, Fabc y Fv, anticuerpos de cadena única (Sc), cadenas ligeras individuales de anticuerpos, cadenas pesadas individuales de anticuerpos, fusiones quiméricas entre cadenas de anticuerpos y otras moléculas, monómeros o dímeros de cadenas pesadas, monómeros o dímeros de cadenas ligeras, dímeros formados por una cadena pesada y una cadena ligera, y similares. Se pueden usar todos los isotipos de anticuerpo a fin de producir fragmentos fijadores de antígeno. Los fragmentos fijadores de antígeno se pueden producir recombinantemente.

[0044] Los anticuerpos de la invención son plenamente humanos. Tal y como aquí se usa, el término "anticuerpo humano" significa que el anticuerpo es exclusivamente de origen humano, o que es un anticuerpo en el que las secuencias de los dominios variables y constantes son secuencias humanas. El término engloba anticuerpos con secuencias derivadas/obtenidas de (es decir, que utilizan) genes humanos, pero que han sido modificadas, por ejemplo, para reducir su posible inmunogenicidad, aumentar su afinidad, eliminar cisteínas que pueden ocasionar plegados no deseables, etc. El término engloba tales anticuerpos, producidos recombinantemente en células no humanas, que pueden proporcionar glicosilación no típica de las células humanas.

[0045] Los anticuerpos de la invención se pueden marcar o de otro modo conjugar con diversas fracciones de compuesto químico/sustancia química o biomolécula; por ejemplo, para aplicaciones terapéuticas o diagnósticas. Las fracciones pueden ser citotóxicas; por ejemplo, pueden ser toxinas bacterianas, toxinas víricas, radioisótopos y similares. Las fracciones pueden ser marcadores detectables; por ejemplo, pueden ser marcadores fluorescentes, radiomarcadores, biotina y similares.

[0046] Los entendidos en la materia sabrán que la especificidad de los anticuerpos está determinada principalmente por las seis regiones CDR; en especial, por la CDR3 de la cadena pesada (cadena H) (Kala *et al.* (2002) J. Biochem. 132:535-41; Morea *et al.* (1998) J. Mol. Biol. 275:269-94; y, Choithia *et al.* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17). No obstante, las regiones de andamiaje de los anticuerpos pueden desempeñar un papel en las interacciones antígeno-anticuerpo (Panka *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:3080-4), en particular en lo referente a su papel en la conformación de los bucles CDR (Foote *et al.* (1992) J. Mol. Biol. 224:487-99). Por ello, los anticuerpos de la invención pueden comprender cualquier combinación de regiones CDR o FWR de cadena H (pesada) o de cadena L (ligera) que confiera especificidad por la SEB. Pueden emplearse experimentos de intercambio ("shuffling") de dominios, que se llevan a cabo rutinariamente en este campo del conocimiento (Jirholt *et al.* (1998) Gene 215:471-6; Söderlind *et al.* (2000) Nature Biotechnology 18:852-6), para, en el caso de la presente

invención, generar anticuerpos que se unan de manera específica a la SEB, de conformidad con las especificaciones que aquí se describen y ejemplifican. Los anticuerpos generados mediante experimentos de intercambio de dominios recaen dentro del alcance de la presente invención.

[0047] En algunas realizaciones, el anticuerpo de la invención comprende una secuencia de aminoácidos de la región FWR1 de la cadena pesada que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 143. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una secuencia de aminoácidos de la región FWR2 de la cadena pesada que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 145. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una secuencia de aminoácidos de la región FWR3 de la cadena pesada que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 147. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una secuencia de aminoácidos de la región FWR1 de la cadena ligera que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 135. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una secuencia de aminoácidos de la región FWR2 de la cadena ligera que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 137. En algunas realizaciones, los anticuerpos comprenden una secuencia de aminoácidos de la región FWR3 de la cadena ligera que es sustancialmente la misma que la siguiente SEC N.º ID, o idéntica a ella: 139. En las Figuras 3 y 4 se muestran ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos que pueden codificar las regiones CDR1-3 y FWR1-3 de la cadena pesada y de la cadena ligera, descritas en este párrafo.

[0048] Los anticuerpos de la invención pueden comprender una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 216. Dicha cadena pesada puede ser codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la SEC N.º ID: 215 o 218.

[0049] En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender un dominio variable de la cadena pesada con la SEC N.º ID: 230. En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender una cadena pesada que tiene la SEC N.º ID: 142.

[0050] En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender un dominio variable de la cadena ligera con la SEC N.º ID: 228. En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender una cadena ligera que tiene la SEC N.º ID: 134 o 214.

[0051] En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno pueden comprender un dominio variable de la cadena pesada con la SEC N.º ID: 230, así como un dominio variable de la cadena ligera con la SEC N.º ID: 228.

[0052] En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno, de la invención, comprenden una cadena pesada que tiene la SEC N.º ID: 216, así como una cadena ligera que tiene la SEC N.º ID: 214.

[0053] Preferiblemente, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales humanos. La invención proporciona también células que expresan tales anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno; por ejemplo, células de hibridoma y células de expresión.

[0054] Los anticuerpos de la invención pueden comprender una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 214. Dicha cadena ligera puede ser codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que comprende la SEC N.º ID: 213 o 217.

[0055] Se debe entender que, a causa de la variación natural de las secuencias que es probable que exista en las cadenas pesadas y ligeras y en los genes que las codifican, los entendidos en la materia esperarían encontrar algún grado de variación en las secuencias de aminoácidos o en los genes que las codifican, aunque siempre manteniendo las propiedades de unión únicas (a saber, especificidad y afinidad) de los anticuerpos de la presente invención. Tal expectativa se debe en parte a que se sabe que el código genético, de manera natural, sufre degeneración; también se debe al conocido éxito evolutivo de las variaciones conservadoras en las secuencias de aminoácidos, que no alteran de manera apreciable la naturaleza de la proteína codificada.

[0056] En algunas realizaciones preferidas, los anticuerpos pueden comprender una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 216, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 214.

[0057] Los anticuerpos de la invención tienen afinidades de unión (en M), por el antígeno diana, que incluyen una constante de disociación (K_D) inferior a 3×10^{-10} . En otras realizaciones, la K_D es inferior a 1×10^{-11} . En algunas realizaciones, la K_D es inferior a 1×10^{-12} . En otras realizaciones, la K_D es inferior a 1×10^{-13} . En otras realizaciones, la K_D es inferior a 1×10^{-14} . Y en otras realizaciones, la K_D es inferior a 1×10^{-15} .

[0058] Los anticuerpos de la invención pueden ser modificados, por ejemplo, por la unión covalente de algún tipo de molécula con el anticuerpo, de manera tal que la unión covalente no impide que el anticuerpo se una al epítipo que tiene como diana. Los ejemplos de modificaciones adecuadas incluyen, entre otros, los siguientes: glicosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación y similares. Los propios anticuerpos de la invención pueden ser derivados por grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión proteolítica, unión a un ligando celular o a otras proteínas y similares. Los anticuerpos de la invención pueden tener fracciones postraduccionales que aumentan la actividad o la estabilidad de dichos anticuerpos. Dichas fracciones incluyen, entre otras posibles, fracciones de sulfuro, metilo, carbohidrato, fósforo, así como otros grupos químicos que se encuentran frecuentemente en las moléculas de inmunoglobulina. Además, los anticuerpos de la invención pueden contener uno o más aminoácidos no clásicos.

[0059] Se proporcionan secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos de la invención. Los ácidos nucleicos de la invención incluyen (entre otras posibilidades) ADN genómico, ADN, ADNc, ARN, ácidos nucleicos de cadena doble y de cadena única, así como secuencias complementarias de lo anterior.

[0060] Los polinucleótidos preferidos de la invención incluyen secuencias de ácidos nucleicos que codifican la secuencia de aminoácidos de la cadena pesada, de la SEC N.º ID: 142 o 216. Además, secuencias de ácidos nucleicos que codifican la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera, de la SEC N.º ID: 134 o 214. Otros polinucleótidos preferidos de la invención incluyen secuencias de ácidos nucleicos que codifican la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada, de la SEC N.º ID: 230. Además, secuencias de ácidos nucleicos que codifican la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena ligera, de la SEC N.º ID: 228. Otros polinucleótidos preferidos incluyen las secuencias de ácidos nucleicos que codifican los dominios CDR3 del anticuerpo o anticuerpos, de las SEC N.º ID: 140 o 148; los dominios CDR2 de la SEC N.º ID: 138 o 146 y los dominios CDR1 de la SEC N.º ID: 136 o 144.

[0061] Algunos ejemplos preferidos de polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de la invención incluyen los polinucleótidos correspondientes a la cadena pesada, de las SEC N.º ID: 141, 162, 215, 218, 219 y 250; y los polinucleótidos correspondientes a la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 133, 205, 213 y 217. Otros ejemplos preferidos de polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de la invención incluyen los dominios variables de la cadena pesada, de las SEC N.º ID: 192 y 229; así como los dominios variables de la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 178 y 227. Otros ejemplos preferidos de polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de la invención incluyen los dominios CDR1 de la cadena pesada, de las SEC N.º ID: 222 y 253; los dominios CDR2, de las SEC N.º ID: 224 y 255; los dominios CDR3, de las SEC N.º ID: 212 y 257; así como los dominios CDR1 de la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 208 y 259; los dominios CDR2, de las SEC N.º ID: 210 y 261; los dominios CDR3, de las SEC N.º ID: 212 y 263. Si bien las secuencias de polinucleótidos descritas aquí y en otros apartados de la presente especificación proporcionan ejemplos de realizaciones preferidas de la invención, los expertos en la materia reconocerán que la naturaleza degenerativa del código genético proporciona numerosos polinucleótidos que codifican los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno, de la invención. En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene las regiones CDR1, CDR2 y CDR3, de la cadena pesada, de las SEC N.º ID: 144, 146 y 148. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender las SEC N.º ID: 253 o 222, 255 o 224, y 257 o 226.

[0062] En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene las regiones CDR1, CDR2 y CDR3, de la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 136, 138 y 140. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender las SEC N.º ID: 259 o 208, 261 o 210, y 263 o 212.

[0063] En algunas realizaciones preferidas, el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es codificado por un polinucleótido que comprende la SEC N.º ID: 159, 164, 172, 175, 192, 201, 203 o 229. En algunas realizaciones preferidas, la secuencia de la cadena pesada es codificada por un polinucleótido que comprende la SEC N.º ID: 141, 215, 218 o 219. En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene un dominio variable, de la cadena pesada, de la SEC N.º ID: 230. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender la SEC N.º ID: 192 o 229.

[0064] En algunas realizaciones preferidas, las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera del anticuerpo y del fragmento de unión a antígeno son codificadas por polinucleótidos que comprenden las SEC N.º ID: 259, 261 y 263; o las SEC N.º ID: 208, 210 y 212. En algunas realizaciones preferidas, el dominio variable de la cadena ligera del anticuerpo y del fragmento de unión a antígeno es codificado por un polinucleótido que comprende la SEC N.º ID: 178 o 227.

[0065] En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene un dominio variable, de la cadena ligera, de la SEC N.º ID: 228. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender la SEC N.º ID: 178 o 227. En algunas realizaciones preferidas, la secuencia de la cadena ligera del anticuerpo y del fragmento de unión a antígeno es codificada por un polinucleótido que comprende la SEC N.º ID: 133, 205, 213 o 217.

[0066] En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a

antígeno que tiene las regiones CDR1, CDR2 y CDR3, de la cadena pesada, y las regiones CDR1, CDR2 y CDR3, de la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 144, 146 y 148; y 136, 138 y 140, respectivamente. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender las SEC N.º ID: 253 o 222, 255 o 224, y 257 o 226; y 259 o 208, 261 o 210, y 263 o 212; respectivamente.

5 [0067] En algunas realizaciones preferidas, los polinucleótidos codifican un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que tiene un dominio variable de la cadena pesada, y un dominio variable de la cadena ligera, de las SEC N.º ID: 230 y 228. Por ejemplo, el polinucleótido puede comprender la SEC N.º ID: 229 o 192, y 227 o 178.

10 [0068] En algunas realizaciones preferidas, el polinucleótido que codifica los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno puede comprender una cadena pesada que tiene una CDR1 con la SEC N.º ID: 222 o 253, una CDR2 con la SEC N.º ID: 224 o 255, y una CDR3 con la SEC N.º ID: 212 o 257; así como una cadena ligera que tiene una CDR1 con la SEC N.º ID: 208 o 259, una CDR2 con la SEC N.º ID: 210 o 261, y una CDR3 con la SEC N.º ID: 212 o 263. En algunas realizaciones preferidas, el polinucleótido que codifica los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno puede comprender un dominio variable de la cadena pesada con la SEC N.º ID: 192 o 229, así como un dominio variable de la cadena ligera con la SEC N.º ID: 178 o 227. En algunas realizaciones preferidas, el polinucleótido que codifica los anticuerpos y fragmentos fijadores de antígeno puede comprender una secuencia correspondiente a la cadena pesada que sea la SEC N.º ID: 141, 215, 218 o 219, y una secuencia correspondiente a la cadena ligera que sea la SEC N.º ID: 133, 205, 213 o 217. La invención proporciona también vectores que comprenden tales polinucleótidos.

[0069] En algunas realizaciones, los polinucleótidos de la invención (y los péptidos que codifican) comprenden una secuencia líder. Puede emplearse cualquier secuencia líder conocida en este campo del conocimiento. La secuencia líder puede incluir, entre otras posibilidades, un sitio de restricción y/o un sitio de inicio de la traducción. En algunas realizaciones preferidas, la secuencia líder tiene la secuencia de ácidos nucleicos ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACAGC (SEC N.º ID: 43), ATGGGCTGGTCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGCACTCC (SEC N.º ID: 206), ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCC (SEC N.º ID: 220), o ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTGCACTCC (SEC N.º ID: 21). En algunas realizaciones preferidas, la secuencia líder codifica la secuencia de aminoácidos MGWSCIIILFLVATATGVHS (SEC N.º ID: 44).

[0070] En la presente invención están englobados también vectores que comprenden los polinucleótidos de la invención. Los vectores pueden ser vectores de expresión. Por lo tanto, la invención proporciona vectores de expresión recombinantes que contienen una secuencia que codifica un polipéptido de interés. El vector de expresión puede contener una o más secuencias adicionales (como, entre otras posibles, secuencias reguladoras (por ejemplo, un promotor, un potenciador)), un marcador de selección y una señal de poliadenilación. Son conocidos por los entendidos en la materia vectores para la transformación de una amplia diversidad de células hospedadoras. Dichos vectores pueden ser, por ejemplo: plásmidos, fagémidos, cósmidos, baculovirus, bácmidos, cromosomas artificiales bacterianos (BAC, por sus siglas en inglés), cromosomas artificiales de levaduras (YAC, por sus siglas en inglés), así como otros vectores bacterianos, vectores víricos y vectores de levaduras.

[0071] Los vectores de expresión recombinantes de la invención comprenden fragmentos de ácidos nucleicos sintéticos, genómicos o derivados de ADNc, que codifican al menos una proteína recombinante que puede unirse, operativamente, a elementos reguladores adecuados. Dichos elementos reguladores pueden comprender un promotor de la transcripción, secuencias que codifican sitios de unión ribosómicos a ARNm adecuados y secuencias que controlan la terminación de la transcripción y de la traducción. Los vectores de expresión, en especial los vectores de expresión de mamíferos, pueden comprender asimismo uno o más elementos no transcritos, tales como un origen de la replicación, un promotor y un potenciador adecuados unidos al gen que se debe expresar, otras secuencias no transcritas flanqueadoras 5' o 3', secuencias no traducidas 5' o 3' (tales como sitios de unión a ribosoma necesarios), un sitio de poliadenilación, sitios de "splicing" (corte-eliminación-unión) de donante y aceptante, o secuencias de terminación de la transcripción. También puede incorporarse un origen de la replicación que confiera capacidad para la replicación en un hospedador.

55 [0072] Las secuencias de control transcripcional y traduccional presentes en los vectores de expresión a usar en la transformación de células de vertebrados pueden proporcionarse mediante fuentes víricas. Pueden construirse vectores ejemplares de la manera descrita en Okayama y Berg (1983) *Mol. Cell. Biol.* 3:280.

[0073] En algunas realizaciones, la secuencia que codifica el anticuerpo se coloca bajo el control de un promotor constitutivo potente; por ejemplo, los promotores de los siguientes genes: hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT, por sus siglas en inglés), adenosina desaminasa, piruvato quinasa, beta-actina, miosina humana, hemoglobina humana, creatina muscular humana, y otros. Además, muchos promotores víricos funcionan constitutivamente en células eucarióticas y son adecuados para uso en la presente invención. Algunos de dichos promotores víricos son: promotor temprano inmediato del citomegalovirus (CMV), los promotores temprano y tardío del virus simiano SV40, el promotor del virus del tumor mamario murino (MMTV), las repeticiones terminales largas (LTRs, por sus siglas en inglés) del virus de la leucemia de Maloney, virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), virus de Epstein-Barr (EBV), virus del sarcoma de Rous (RSV) y otros retrovirus, así como el promotor de la timidina quinasa del virus Herpes simplex. Los expertos en este campo conocen otros promotores. En una realización, la secuencia que codifica el anticuerpo se coloca bajo el control de un promotor inducible tal como el promotor de las metalotioneínas, el promotor inducible mediante tetraciclina, el promotor inducible mediante doxiciclina, promotores que contienen uno o más elementos de respuesta estimulados por interferón (ISRE, por sus siglas en inglés), tales como la proteína quinasa R, las 2',5'-oligoadenilato sintetasas, los genes Mx, ADAR1 y similares. Los expertos en este campo conocen otros promotores inducibles adecuados.

[0074] Los vectores de la invención pueden contener uno o más sitios de entrada internos del ribosoma (IRES, por sus siglas en inglés). La inclusión de una secuencia con IRES en vectores de fusión puede resultar beneficiosa para aumentar la expresión de algunas proteínas. En algunas realizaciones, el sistema vector incluye uno o más sitios de poliadenilación (por ejemplo, SV40), que pueden estar presentes antes o después de cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos mencionadas. Los componentes del vector pueden unirse de manera contigua entre sí, o disponerse de una manera que proporcione un espaciado óptimo para la expresión de los productos génicos (es decir, mediante la introducción de nucleótidos "espaciadores" entre los marcos abiertos de lectura (ORF, por sus siglas en inglés), o situarse de otra manera. Los elementos reguladores, tales como el motivo IRES, también pueden disponerse de manera que proporcionen un espaciado óptimo para la expresión.

[0075] Los vectores pueden comprender marcadores de selección, que son bien conocidos en este campo del conocimiento. Los marcadores de selección comprenden marcadores de selección positivos y negativos, como, por ejemplo, genes de resistencia a antibióticos (por ejemplo, un gen de resistencia a la neomicina, un gen de resistencia a la higromicina, un gen de resistencia a la kanamicina, un gen de resistencia a la tetraciclina, un gen de resistencia a la penicilina), gen HSV-TK (gen de la timidina quinasa del virus Herpes simplex), derivados del HSV-TK para la selección del ganciclovir o gen de la purina nucleósido fosforilasa bacteriana para la selección de la 6-metilpurina (Gadi *et al.* (2000) *Gene Ther.* 7:1738-1743). Una secuencia de ácido nucleico que codifica un marcador de selección o el sitio de clonación puede estar presente antes o después de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés o el sitio de clonación.

[0076] Los vectores de la invención pueden usarse para transformar diversas células con los genes que codifican los diversos anticuerpos de la invención. Por ejemplo, los vectores pueden usarse para generar células productoras de anticuerpos. Así, otro aspecto de la invención presenta células hospedadoras transformadas con vectores que comprenden una secuencia de ácidos nucleicos que codifica un anticuerpo que se une específicamente a la SEB, tal como los anticuerpos que se describen y ejemplifican en el presente.

[0077] En este campo del conocimiento se conocen numerosas técnicas para la introducción de genes foráneos en células, y pueden usarse para construir células recombinantes con la finalidad de poner en práctica los procedimientos de la invención, de conformidad con las diversas realizaciones de la invención. La técnica que se use debe hacer posible la transferencia estable de la secuencia génica heteróloga a la célula hospedadora, de modo que dicha secuencia génica heteróloga sea heredable y expresable por la progenie de la célula hospedadora, y de modo, también, que no se desbaraten las funciones fisiológicas y de desarrollo necesarias de las células receptoras. Algunas de las técnicas que se pueden usar son: transferencia cromosómica (por ejemplo, fusión de células, transferencia de genes mediada por cromosomas, transferencia de genes mediada por microcélulas), procedimientos físicos (por ejemplo, transfección, fusión de esferoplastos, microinyección, electroporación, liposomas transportadores), transferencia de vectores víricos (por ejemplo, virus con ADN recombinante, virus con ARN recombinante), y similares (véase una descripción en Cline (1985) *Pharmac. Ther.* 29:69-92). Para transformar las células también puede usarse la precipitación con fosfato cálcico, y la fusión, inducida por polietilenglicol (PEG), de protoplastos bacterianos con células de mamíferos.

[0078] Las células transfectadas con los vectores de expresión de la invención pueden seleccionarse en condiciones de selección positivas y/o seleccionarse con arreglo a la expresión recombinante de anticuerpos. Se expanden (se cultivan en cultivos) las células recombinantes-positivas y se analizan a fin de seleccionar subclones que exhiban un fenotipo deseado, como, por ejemplo, células que exhiban expresión de niveles altos, propiedades de crecimiento mejoradas, y/o capacidad para producir proteínas con las características bioquímicas deseadas (por ejemplo, a raíz de modificación de las proteínas y/o de modificaciones postraduccionales alteradas). Dichos fenotipos pueden deberse a propiedades inherentes a un subclon dado o a mutagénesis. La mutagénesis puede llevarse a cabo mediante sustancias químicas, luz de longitud de onda UV, radiación, virus, mutágenos insercionales (mutágenos por inserción), reparación deficiente del ADN o mediante una combinación de dichos procedimientos de mutagénesis.

[0079] Las células adecuadas para uso en la invención para la expresión de anticuerpos son, preferiblemente, células eucarióticas y, más preferiblemente, células de origen vegetal, de roedor o humano, como, por ejemplo, entre otras posibles, células NSO, CHO, perC.6, Tk-ts13, BHK, HEK293, COS-7, T98G, CV-1/EBNA, células L, C127, 3T3, HeLa, NS1, células de mieloma Sp2/0 y líneas de células BHK. Las células de hibridoma son células muy preferidas para la expresión de anticuerpos. En este campo del conocimiento hay procedimientos establecidos para la producción de hibridomas.

[0080] Una vez que se ha identificado una célula que expresa la proteína deseada, dicha célula puede ser expandida y seleccionada. Hay una serie de maneras de seleccionar células transfectadas. Por ejemplo, se pueden seleccionar células que expresen el polipéptido de interés. En los casos en que el vector contiene también un gen de resistencia a antibióticos, pueden seleccionarse las células basándose en las que muestren dicha resistencia a antibióticos, con lo cual, se seleccionan, sin lugar a dudas, células que contienen el vector. En otras realizaciones puede dejarse que las células crezcan en condiciones selectivas.

[0081] La invención presenta también composiciones que comprenden al menos un anticuerpo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son útiles, por ejemplo, para su administración a pacientes, a fin de tratar o prevenir enfermedades mediadas por la SEB, tales como las que aquí se describen y ejemplifican. Las composiciones pueden formularse en forma de cualquiera de las diversas preparaciones que son conocidas en este campo del conocimiento, y que se sabe que son adecuadas, incluidas las que aquí se describen y ejemplifican.

[0082] En algunas realizaciones, las composiciones son formulaciones acuosas. Se pueden preparar formulaciones acuosas añadiendo los anticuerpos a agua o a un tampón fisiológico adecuado y, opcionalmente, añadiendo colorantes, aromas, conservantes, estabilizantes y espesantes adecuados, y agentes similares adecuados, en las cantidades deseadas. También se pueden elaborar suspensiones acuosas dispersando los anticuerpos en agua o en un tampón fisiológico con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otras sustancias suspensoras bien conocidas.

[0083] Están incluidas también las formulaciones líquidas, así como las preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. Tales formas líquidas comprenden: soluciones, suspensiones, jarabes, geles y emulsiones. Las preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como sustancias suspensoras (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de la celulosa o aceites o grasas hidrogenadas comestibles); emulgentes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres de aceites, o aceites vegetales "fraccionados"; y conservantes (por ejemplo, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Dichas preparaciones pueden contener, además del ingrediente/agente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares. Las composiciones pueden ser en polvo o estar en forma liofilizada, para su constitución con un vehículo adecuado tal como agua estéril, tampón fisiológico, solución salina o alcohol, antes del uso.

[0084] Las composiciones pueden formularse para inyección en un sujeto. Para su inyección, las composiciones de la invención pueden formularse en soluciones acuosas tales como agua o alcohol, o en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón fisiológico salino. La solución puede contener sustancias para formulación, tales como sustancias suspensoras, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección pueden prepararse también como preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida adecuadas para inyección (por ejemplo, mediante constitución con un vehículo adecuado, tal como agua estéril, solución salina o alcohol, antes del uso).

[0085] Las composiciones pueden formularse en vehículos de liberación sostenida o en preparaciones "depot" ("preparaciones depósito"). Tales formulaciones de acción duradera pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o con resinas de intercambio iónico, o como derivados limitadamente solubles, como, por ejemplo, una sal limitadamente soluble. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración adecuados para uso como transportadores de fármacos hidrófobos.

[0086] Además, en la invención se presenta el uso del anticuerpo o fragmento de él de unión a antígeno, de la invención, en un procedimiento para el tratamiento o para la prevención de enfermedades mediadas por la SEB en sujetos que necesitan dicho tratamiento o dicha prevención. En algunos aspectos, el uso puede comprender identificar un sujeto que necesita tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la SEB. En una realización, el uso conforme a la invención puede comprender el uso de una composición, tal como las composiciones que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un anticuerpo que se une específicamente a la enterotoxina B estafilocócica, y que, preferiblemente, la neutraliza, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir enfermedades mediadas por la SEB.

[0087] Como comprenderán los expertos en este campo, la SEB es un factor de virulencia de las bacterias *Staphylococcus*, que puede ser producido por dichas bacterias en individuos con infección por *Staphylococcus spp.*. Así, un sujeto que necesite tratamiento con anticuerpos neutralizadores de la SEB puede estar padeciendo una infección por bacterias *Staphylococcus*. La infección puede estar en cualquier lugar dentro del cuerpo del sujeto o sobre el cuerpo del sujeto, y puede estar en cualquiera de las fases de la infección, tales como infección incipiente, infección avanzada o infección crónica, como las que se observan en pacientes que tienen implantados dispositivos de uso médico. Además, como aquí se describe, la SEB puede ocasionar, por sí misma, diversas enfermedades en

pacientes. La SEB puede estar presente sin que estén presentes las bacterias que la producen; por ejemplo, en alimentos o bebidas contaminados, o si se dispersa en forma de un ataque biológico terrorista. Por lo tanto, un sujeto que necesite tratamiento con anticuerpos neutralizadores de la SEB puede haber sido expuesto a la SEB, y no necesariamente en conjunción con las bacterias ni con otras células que expresen dicha toxina.

[0088] La SEB media diversos estados patológicos en sujetos expuestos a dicha toxina. Son ejemplos de enfermedades mediadas por la SEB, que pueden tratarse eficazmente con los procedimientos de la invención y con los anticuerpos neutralizadores de la SEB, de la invención, los siguientes (entre otros posibles): fiebre, mialgia, distrés respiratorio, disnea, pleuritis, cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, hepatomegalia y leucocitosis (véase, por ejemplo, Ulrich *et al.* (1997) *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, Sidell, Takafuj, y Franz, Eds., en "Textbook of Military Medicine", Brigadier Gen. Russ Zajtchuk, Eds., publicado por "Office of the Surgeon General" en TMM Publications, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C., Estados Unidos de América). Los expertos en este campo conocerán otras enfermedades y complicaciones mediadas por la SEB que podrían tratarse conforme a los procedimientos de la invención.

[0089] En otro aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo como el que se ha definido anteriormente en relación con otros aspectos de la invención, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto, o para la neutralización de la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto.

[0090] La administración de las composiciones puede realizarse mediante infusión o inyección (intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intratecal, intraduodenal, intraperitoneal y similares). Las composiciones pueden administrarse también por vía intranasal, vaginal, rectal, oral o transdérmica. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral. La administración puede realizarse conforme a las instrucciones de un médico.

[0091] Pueden emplearse diversos sistemas de administración farmacéutica alternativos. Son ejemplos de dichos sistemas, entre otros posibles, los liposomas y las emulsiones. También pueden emplearse ciertos solventes orgánicos, como, por ejemplo, dimetilsulfóxido. Además, las composiciones pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, como, por ejemplo, matrices semipermeables de polímeros sólidos que contengan los anticuerpos terapéuticos. Los diversos materiales disponibles para la liberación sostenida son bien conocidos por los entendidos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, en función de su naturaleza química, liberar los anticuerpos a lo largo de un período que puede ser de varios días, varias semanas o varios meses.

[0092] Para tratar a un sujeto que padece una enfermedad mediada por la SEB, se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición. Una cantidad terapéuticamente eficaz proporcionará una mitigación clínica significativa de al menos una enfermedad mediada por la SEB, que puede ser, entre otras posibles, una de las enfermedades mediadas por la SEB aquí descritas y ejemplificadas.

[0093] La cantidad eficaz de la composición puede variar en función de un número cualquiera de variables, incluidas, entre otras posibles, las siguientes: especie, raza, tamaño, estatura, peso, edad y estado general de salud del sujeto; tipo de formulación, modo o manera de administración; gravedad/severidad de la enfermedad (causada por la SEB) en el sujeto. Los entendidos en la materia pueden determinar rutinariamente la cantidad eficaz adecuada, haciendo uso de técnicas de optimización rutinarias y del juicio clínico experto y fundamentado del médico/profesional sanitario, y haciendo uso de otros factores evidentes para los expertos en este campo. Preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos aquí descritos proporcionará un beneficio terapéutico sin ocasionar toxicidad importante al sujeto.

[0094] La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes o compuestos puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación; por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción entre dosis con efectos tóxicos y dosis con efectos terapéuticos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la proporción o DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren los agentes o composiciones que muestran índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos de ensayos con cultivos celulares y de estudios con animales pueden usarse para formular un intervalo de dosis para uso en el sujeto. Preferiblemente, la pauta posológica de dichos agentes o composiciones está comprendida dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que comprenden la DE_{50} , sin toxicidad o con escasa toxicidad. La pauta posológica puede variar, dentro de dicho intervalo, en función de la forma de administración que se emplee y de la vía de administración que se utilice.

[0095] Para cualquier composición que se usa en la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse, inicialmente, a partir de ensayos *in vitro*, tales como ensayos con cultivos celulares. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales, de manera tal que se alcance un intervalo de concentraciones plasmáticas circulantes que comprenda la CI_{50} determinada en el cultivo celular (a saber, la concentración de la composición que logre una inhibición que sea la mitad de la inhibición máxima de la formación de osteoclastos o activación de éstos). Esa información se puede usar para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en un

sujeto especificado, como, por ejemplo, un ser humano. El médico a cargo del tratamiento puede cesar, interrumpir o ajustar la administración, por motivos tales como toxicidad o disfunciones de un órgano u órganos, y, a fin de mejorar la respuesta, puede ajustar el tratamiento en la medida de lo necesario si la respuesta clínica no resulta adecuada. En el contexto del tratamiento del trastorno de interés, la magnitud de una dosis administrada variará en función de la severidad del estado patológico que se debe tratar, y en función de la vía de administración. La severidad del estado patológico puede evaluarse, en parte, por ejemplo, mediante procedimientos estándar de evaluación del pronóstico.

[0096] En un aspecto, las composiciones empleadas en los procedimientos de tratamiento de la invención comprenden una concentración de al menos un anticuerpo anti-SEB que está comprendida en un intervalo que va desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 90% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 50% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 40% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 30% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 25% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 20% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 15% del peso del extracto seco de la composición. En algunas realizaciones, al menos un anticuerpo anti-SEB comprende un total de hasta aproximadamente un 10% del peso del extracto seco de la composición.

[0097] En algunas realizaciones, se puede administrar a los sujetos al menos un anticuerpo anti-SEB usando un intervalo de dosis diarias que va desde aproximadamente 0,01 µg hasta aproximadamente 500 mg de anticuerpo por kg de peso del sujeto. La dosis administrada al sujeto puede medirse también en términos de la cantidad total del al menos un anticuerpo anti-SEB que se administra al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis comprendida en un intervalo de que va desde aproximadamente 5 miligramos al día hasta aproximadamente 5000 miligramos al día de al menos un anticuerpo anti-SEB. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 10 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 100 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 250 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 750 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 1000 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 1500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 2000 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 2500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 3000 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 3500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 4000 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 4500 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día. En algunas realizaciones, se administra a un sujeto una dosis total de hasta aproximadamente 5000 miligramos de al menos un anticuerpo anti-SEB al día.

[0098] El tratamiento puede iniciarse con posologías menores, que sean inferiores a la dosis óptima del al menos un anticuerpo anti-SEB, y después, incrementarse la posología a lo largo del período de tratamiento hasta que se alcance el efecto óptimo acorde a las circunstancias. Si resulta necesario, la dosis total diaria puede dividirse y administrarse en forma de "porciones" a lo largo del día.

[0099] Para el tratamiento eficaz de las enfermedades mediadas por la SEB, los expertos en este campo pueden recomendar una pauta posológica y una cantidad de dosis adecuada para el sujeto a quien se trata. Puede preferirse que la administración se realice de una a cuatro o más veces al día, durante el período que sea necesario. La administración de dosis puede realizarse con menor frecuencia si las composiciones se formulan en forma de vehículos de liberación sostenida. Además, la pauta posológica puede variar en función de la concentración del fármaco activo, que puede depender de las necesidades del sujeto.

[0100] Las composiciones de la invención para el tratamiento de enfermedades mediadas por la SEB pueden, asimismo, coadministrarse con otros agentes terapéuticos bien conocidos, seleccionados por su especial utilidad frente al estado patológico que se debe tratar. Por ejemplo, tales agentes terapéuticos pueden ser aliviadores del dolor, reductores de la fiebre, antiácidos estomacales, compuestos que reduzcan los efectos no deseados de las

composiciones, u otros agentes conocidos que tratan enfermedades mediadas por la SEB.

[0101] La administración de dichos compuestos adicionales puede hacerse en simultaneidad con la administración del al menos un anticuerpo anti-SEB, o pueden administrarse uno detrás de otro, antes o después de la administración del al menos un anticuerpo anti-SEB, conforme resulte necesario. Puede diseñarse un protocolo adecuado, con arreglo al que se administren los diversos compuestos a incluir en el tratamiento combinado, con un plazo o plazos de minutos, horas, días o semanas entre las administraciones de dichos diversos compuestos. Dentro del alcance de la presente invención se contempla también la administración repetida, en el contexto de un protocolo cíclico.

[0102] La invención presenta también procedimientos para producir un anticuerpo de la invención que se une específicamente a la enterotoxina B estafilocócica. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden proporcionar células de médula ósea o de sangre periférica de un ser humano, cultivar dichas células con la enterotoxina B estafilocócica o con un fragmento antigénico de dicha enterotoxina, aislar del cultivo las células B que expresan un anticuerpo que se une específicamente a la enterotoxina B estafilocócica, y aislar los anticuerpos producidos por las células B. Opcionalmente, se puede fusionar las células B con células donantes, a fin de formar un hibridoma, de conformidad con cualesquiera de los procedimientos conocidos en este campo del conocimiento. El ser humano de quien se aíslan las células de médula ósea o de sangre periférica puede ser inmunizado con la enterotoxina B estafilocócica o con un fragmento antigénico de dicha enterotoxina, antes de aislar dichas células de médula ósea o de sangre periférica. En algunas realizaciones, la enterotoxina B estafilocócica empleada para inmunizar al ser humano, y/o empleada en el cultivo con las células de médula ósea o de sangre periférica aisladas, es STEB. STEB tiene la siguiente secuencia de aminoácidos; los residuos que difieren de los de la SEB se muestran subrayados:

ESQPDPKPDELHKSSKFTGLMENMKVLYDDNHVSAINVKS
IDQFRYFDLIYSIKDTKLGNYDNVRVEFKNKDLADKYDKYVDVFGANAYY
QCAFSSKKTNDINSHQTDKRKTCMYGGVTEHNGNQLDKYRSITVRVFEDG
KNLLSFDVQTNNKKVTAQELDYLTRHYLVKNKKLYEFNNS PYETGYIKFI ENENFWYDM
MPAPGDKFDQSKYLMMYNDNKMVDSKDVKIEVYLTTKKK (SEC N.º ID: 45). He aquí, con fines comparativos, la secuencia de aminoácidos de la SEB: ESQPDPKPDELHKSSKFTGLMENMKVLYDDNHVSAINVKS
IDQFLYFDLIYSIKDTKLGNYDNVRVEFKNKDLADKYDKYVDVFGANYYY
QCYFSKKTNDINSHQTDKRKTCMYGGVTEHNGNQLDKYRSITVRVFEDG
KNLLSFDVQTNNKKVTAQELDYLTRHYLVKNKKLYEFNNS PYETGYIKFI
ENENFWYDM MPAPGDKFDQSKYLMMYNDNKMVDSKDVKIEVYLTTKKK (SEC N.º ID: 46).

[0103] En algunas realizaciones, los procedimientos de producción de un anticuerpo que se une específicamente a la enterotoxina B estafilocócica comprenden cultivar una célula hospedadora en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo, y recuperar el anticuerpo del cultivo celular. En algunas realizaciones, la célula hospedadora puede ser cualquier célula transformada con un vector que comprende los polinucleótidos de la invención que codifican los anticuerpos y fragmentos de ellos fijadores de antígeno, de la invención.

[0104] Se proporcionan los ejemplos siguientes a fin de describir más detalladamente la invención. Su finalidad es ilustrar la invención, no limitarla.

EJEMPLO 1

Generación de líneas celulares de hibridoma plenamente humanas y específicas de antígeno

[0105] Se examinaron donantes humanos sanos a fin de identificar y seleccionar aquellos que presentaban títulos séricos contra la SEB. Se llevó a cabo ELISA específico de SEB, y para ello, se revistieron placas de ELISA TPP Immunomini® con 1 µg/ml de STEB (vacuna contra la SEB) disuelta en tampón de revestimiento bicarbonatado (pH 9,6) (Sigma) durante toda la noche a 4 °C. Después, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (que contenía Tween-20 al 0,5%), y luego se bloquearon con tampón de ensayo 1x durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas bloqueadas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, con diluciones en serie de plasma humano normal (1:100, 1:300, 1:900, 1:2700, 1:8100 y 1:24300) de diferentes donantes, así como con controles positivos (mAb [anticuerpo monoclonal] murino anti-SEB 15D2-1-1, y PAb [anticuerpo policlonal] de conejo anti-SEB FT1009). Tras incubación con suero, las placas se lavaron y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-IgG(H+L) humana conjugado con HRP (peroxidasa de rábano) (diluido al 1:10000), anticuerpo de cabra anti-IgG(H+L) murina conjugado con HRP (diluido al 1:10000) y anticuerpo de cabra (conjugado con HRP) anti-IgG(H+L) de conejo (diluido al 1:10000), durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Después, las placas se lavaron, se revelaron con 100 µl de sustrato TMB por pocillo, y la reacción se detuvo mediante adición de 50 µl de solución para detención (H₂SO₄ 1M). Las placas reveladas se leyeron a 450 nm en un lector de placas de microtitulación.

[0106] A fin de obtener células B reactivas frente a la SEB, se obtuvieron conjuntos de células ("leukopacks") de donantes SEB-positivos. Se purificaron PBMC mediante centrifugación con gradiente de densidad con Ficoll-Paque (GE Healthcare, Piscataway, Nueva Jersey, Estados Unidos). Se aislaron células B CD20-positivas a partir de las PBMC, mediante selección negativa usando el kit EasySep® de enriquecimiento de células B humanas (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canadá). Las células B enriquecidas se estimularon y expandieron usando

el sistema de cultivo CD40.

[0107] Las células B se resuspendieron hasta una concentración final de $0,2 \times 10^6$ células/ml en medio IMDM (Gibco) suplementado con suero AB humano inactivado por el calor, al 10% (Nabi Pharmaceuticals, FL, Estados Unidos), L-glutamina 4 mM, 10 µg/ml de gentamicina (Gibco), 50 µg/ml de transferrina (Sigma Chemical Co., ST. Louis, MO, Estados Unidos) y 5 µg/ml de insulina (Sigma Chemical Co.). Las células B enriquecidas se activaron mediante CD40 usando células alimentadoras de CHO (células ováricas de hámster chino) transfectadas con el ligando de CD40 (CD40L). Para el co-cultivo, las células CD40L-CHO se irradiaron con radiación γ (gamma) (96 Gy) y se emplacaron $0,4 \times 10^5$ células en placas de 6 pocillos.

Se dejó que las células alimentadoras se adhiriesen, durante toda la noche, a 37 °C. Un total de 4 ml ($0,8 \times 10^6$) de células B aisladas se co-cultivaron a 37 °C durante un período de siete a catorce días con las células CD40L-CHO γ -irradiadas, en presencia de 100 U/ml de IL-4 recombinante humana (PeproTech) y de CsA 0,55 µM (Sigma Chemical Co.).

[0108] Las células B expandidas se fusionaron con un socio de fusión (células de mieloma), mediante electrofusión, usando el aparato CytoPulse CEEF-50 a una razón de 1:1 célula B:célula de mieloma. Los clones E12, F10, F6, C5, 79G9 y 100C9 se fusionaron con células de mieloma K6H6/B5 (ATCC), y se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA, Estados Unidos) suplementado con FBS (suero fetal bovino) inactivado por calor, al 10% (JRH Biosciences, KS, USA), L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol 55 µM, y 1X HAT (hipoxantina 100 µM, aminopterina 0,4 µM y timidina 16 µM). El clon 154G12 se fusionó con células de mieloma CBF7 (Grunow *et al.* (1990) Dev. Biol. Stand. 71, 3-7; Niedbla and Stott (1998) Hybridoma 17 (3), 299-304) y sembraron en placas de 96 pocillos de fondo plano en IMDM (Gibco) suplementado con suero AB humano inactivado por el calor, al 10% (Nabi Pharmaceuticals, FL, Estados Unidos), L-glutamina 4 mM, 10 µg/ml de gentamicina (Gibco), 50 µg/ml de transferrina (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, Estados Unidos) y 5 µg/ml de insulina (Sigma Chemical Co.).

[0109] Tras la fusión celular, el medio de cultivo se reemplazó semanalmente y la selección con HAT prosiguió durante el proceso de selección de reactividad frente al antígeno. Aproximadamente el 90% de los pocillos sembrados mostraron crecimiento de células de hibridoma viables. Los hibridomas se analizaron mediante ELISA, usando una forma atenuada de SEB recombinante (STEB). Los clones de hibridoma con reactividad frente a la SEB se volvieron a analizar mediante ELISA, a fin de confirmar su reactividad y especificidad, consistente en unión a la SEB, y no al toxoide tetánico (TT). Los clones E12, F10, F6, C5, 79G9, 100C9 y 154G12 se mostraron altamente reactivos frente a la SEB, y no frente al TT. Después, cada uno de los clones se subclonó y, luego, se analizó mediante ELISA para confirmar que se mantenía la especificidad por la SEB.

EJEMPLO 2

Análisis de la cinética de unión y competición por la unión, de los anticuerpos anti-SEB

[0110] En el siguiente Ejemplo, los anticuerpos 79G9 y 100C9 no forman parte de la invención, pero se hace alusión a ellos con fines comparativos.

[0111] Se diluyó SEB en tampón acetato sódico, pH 5,0, hasta una concentración de 5 µg/ml, y se acopló a un chip CM5 (usando técnicas estándar tipo amina con hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS), hasta un nivel de 10,8 UR), unido a un instrumento BIAcore® 3000 en el que se ejecutó el software de control BIAcore® 3000, versión 3.2. Los sitios activos restantes se bloquearon con etanolamina 1M. Se preparó un célula de flujo de referencia como control, mediante activación con EDC y NHS y bloqueo subsiguiente con etanolamina, sin administración del ligando de la SEB. Se llevó a cabo un análisis del comportamiento de superficie en el chip, usando anticuerpo 100C9 500 nM y HCl 10 mM como solución de regeneración, a fin de confirmar la respuesta estable y el nivel de referencia. Se evaluaron los efectos de transporte de masa mediante análisis de la asociación y de la disociación de los anticuerpos anti-SEB seleccionados, a velocidades de flujo de 10 µl/min, 45 µl/min y 70 µl/min (min = minuto). Las velocidades variaron en menos de un 10% a lo largo del intervalo de velocidades de flujo probadas, lo que indicaba que no había limitaciones de transporte de masa o que, si las había, eran de escasa entidad.

[0112] Para analizar la cinética de unión de los anticuerpos, se diluyeron anticuerpos monoclonales anti-SEB purificados hasta concentraciones 1000 nM, 333,3 nM, 111,1 nM, 37,0 nM, 12,3 nM, 4,1 nM, 1,4 nM, 0,46 nM y 0 nM en tampón HBS-EP (BIAcore®). Se inyectaron las muestras aleatoriamente, a una velocidad de flujo de 30 µl/min (el volumen inyectado total fue de 250 µl): primero sobre la célula de referencia y luego sobre la célula unida a SEB. Se observó la disociación durante 30 minutos. La regeneración del chip después de cada ciclo se logró mediante dos inyecciones de 50 µl de HCl 10 mM a una velocidad de flujo de 100 µl/min. Todo el análisis de datos subsiguiente se realizó en el software BIAevaluation, versión 4.1. Primero, los sensogramas se normalizaron mediante resta de los datos de las inyecciones en blanco a fin de eliminar los efectos en masa y el "ruido" del instrumento. Las constantes de velocidad de asociación (k_{a1}) y de disociación (k_{d1}) correspondientes a la reacción de unión $A + B = AB$ (donde A es el analito anti-SEB y B es el ligando de la SEB) se determinaron simultáneamente mediante ajuste global de los datos de cada anticuerpo analizado conforme a un modelo de unión a analito bivalente. Se determinó una constante

de unión de estado estacionario (K_{D1}) correspondiente a la interacción que se acaba de indicar, mediante la relación $K_{D1} = k_{d1}/k_{a1}$ (Tabla 2).

Tabla 2. Cinética de unión de los anticuerpos anti-SEB 79G9, 100C9 y 154G12.

Anticuerpo anti-SEB	k_{a1} ($\times 10^3$ M ⁻¹ seg ⁻¹)	k_{d1} ($\times 10^4$ seg ⁻¹)	K_{D1} (nM)
79G9	9,56	2,39	25,00
100C9	159,0	15,5	9,75
154G12	93	0,271	0,29

[0113] Para determinar si había competición por la unión, se inyectaron anticuerpos monoclonales anti-SEB a una concentración 1 μ M sobre el chip unido a ligando, tal y como se ha descrito anteriormente. Se eligió dicha concentración porque, para la totalidad de los anticuerpos, ésta era de 10 a 100 veces mayor que la K_{D1} . En estas condiciones, la totalidad o casi la totalidad de los sitios de unión disponibles deberían estar ocupados. Después, se llevó a cabo una segunda inyección del mismo anticuerpo, a fin de confirmar que se había alcanzado el estado de equilibrio. Luego se inyectó un tercer anticuerpo, no similar, a una concentración 1 μ M. Subsiguientemente, se regeneró el chip con dos inyecciones de 50 μ l de HCl 10 mM. El grado de unión (R_{eq}) del segundo anticuerpo se comparó con el nivel de unión alcanzado sobre un chip no ocupado (R_{eq}). Después, se calculó la relación R_{eq}/R_{eq} ; una relación cercana o igual a 1 indicaba que los anticuerpos no competían, y que se unían independientemente a la SEB, mientras que una relación muy inferior a 1 indicaba un notable solapamiento en los sitios de unión (Tabla 3).

Tabla 3. Competición por la unión, de los anticuerpos anti-SEB 79G9, 100C9 y 154G12.

1 ^{er} mAb	2 ^o mAb	R_{eq}	$R_{eq'}$	$R_{eq'}/R_{eq}$
154G12	79G9	19,4	16,8	0,87
154G12	100C9	22,2	0	0,00
79G9	154G12	33	27,3	0,83
79G9	100C9	22	14,9	0,68

[0114] Los resultados que se muestran en la Tabla 3 indican que 79G9 y 154G12 no compiten, que se pueden unir de manera independiente entre sí y que no tienen epítomos solapados. No obstante, estos datos indican también que 154G12 y 100C9 compiten en alto grado entre sí y que, por lo tanto, tienen epítomos solapados. 79G9 inhibe ligeramente la unión subsiguiente de 100C9, y por ello, es posible que estos dos anticuerpos tengan epítomos cercanos. Dada la alta velocidad de disociación del 100C9, así como la dificultad para evaluar los efectos sobre la unión de un anticuerpo subsiguiente, no se probó el 100C9 como primer anticuerpo.

EJEMPLO 3

Clonación y secuenciación del anticuerpo IgG anti-SEB humano 154G12

[0115] Se obtuvieron, mediante procedimientos de biología molecular estándar, las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos correspondientes al anticuerpo IgG anti-SEB humano 154G12. Se aisló ARN total de células de hibridoma 154G12, usando el reactivo Trizol® (Invitrogen) conforme a las instrucciones del fabricante. Se usó la transcriptasa inversa Superscript II (Invitrogen) para sintetizar ADNc correspondiente al 154G12, a partir del ARN total aislado, conforme a las instrucciones del fabricante.

[0116] A fin de amplificar las secuencias correspondientes a la cadena ligera y a la cadena pesada, se llevó a cabo PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con la ADN polimerasa Herculase® (Stratagene), usando los cebadores N.º 1578 (SEC N.º ID: 238) y N.º 1582 (SEC N.º ID: 239) para la cadena ligera, y N.º 1584 (SEC N.º ID: 265) y N.º 1577 (SEC N.º ID: 264) para la cadena pesada (Tabla 4). Los cebadores 5' para las amplificaciones de ambas cadenas contienen péptidos líder para la expresión en células eucarióticas.

Tabla 4. Cebadores de PCR para la amplificación de las secuencias de nucleótidos correspondientes a los anticuerpos anti-SEB

Cebador	Secuencia (5' - 3')	SEC N.º ID:
390	CCCAGTCACGACGTTGTAAAACG	1

ES 2 619 943 T3

391	AGCGGATAACAATTTACACAGG	2
883	TGGAAGAGGCACGTTCTTTTCTTT	3
974	AGGTRCAGCTGBWGSAGTCDG	4
975	GAHRTYSWGHTGACBCAGTCTCC	5
1463	GATCGAATTCTTAACACTCTCCCCTGTT GAAGCTCTTTGTGACGGGCGAGCTCAGGCC	6
882	GTCCACCTTGGTGTGCTGGGCTT	7
885	TGAAGATTCTGTAGGGGCCACTGTCTT	8
888	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGG	9
900	TCCTATGTGCTGACTCAGCCACC	10
1017	TGCAAGGTCTCCAACAAAGC	11
1018	CCTGGTTCTTGGTCAGCTCA	12
1019	GGCACGGTGGGCATGTGTGA	13
1024	ACCAAGGGCCCATCGGTCTT	14
1040	GCAACACCAAGGTGGACAAG	15
1500	GGTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGT	16
1550	GGGAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGT ATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTG TACACAGCTCCTATGTGCTGACTCAGCCACC	17
1551	CCCGAATTCCTATGAAGATTCTGTAGGGGCCACTGTCTT	18
1552	GGGAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTG TATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGG TGTACACAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG	19
1553	CCCGAATTCTCATTTACCCAGAGACAGGGAGAGGCTCTTCTG	20
1557	GGGAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT CCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACAGCG ACATTGAGTTGACCCAGTCTCCA	22
1559	GGGAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT CCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACAGCGT ACAGCTGTTGGAGTCTGGCGCA	23
1560	CCCTTCGAATTAATCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	24
1570	GGGAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTC TTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACAGCGAGGTACAG CTGTTGGAGTCTGGCGCA	25
996	GATCGAATTCTCATTTCCCGGGAGACAGGGAGAGG	26
1015	GGTTCGCTTATTGGGGCCAA	233
1020	CGGTGTCTTCGGGTCTCAGG	234
1321	GGAGGGCAGTGTAGTCTGAG	235

1461	CCTCTACAAATGTGGTATGGCTGATTATG	236
1530	GGGAACGGTGCATTGGAACG	237
1577	CCCAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTC TTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCSAGGTRCAGC TGBWGSAGTCDG	264
1578	CCCAAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTC TTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCGAHRTYSWG HTGACBCAGTCTCC	238
1582	CCCGAATTCTCATGAAGATTCTGTAGGGGCCACTGTCTT	239
1584	CCCGAATTCTCATTTACCCGGAGACAGGGAGAGGCTCTTC	265
1730	ACGCCGTCCACGTACCAATT	240
1731	AAGCCCTTACCAGACAGGT	241
1732	TGGTGGACGTGTCCACG	242
1733	GGAAGGGCCCTTGGTGGA	243
1734	ACCGTGCCGCTCCTTCC	244
1735	TGCAGGGCGTTGTCCACC	245
1736	AGGCCGCTCCCTCCGTGA	246
1737	TTCACAGGGGAGGAGTCAG	247
En esta tabla, R = A o G; B = C o G o T; W = A o T; S = C o G; D = A o G o T; H = A o C o T; Y = C o T.		

[0117] Los productos de la PCR resultantes se clonaron en el vector pCR4-TOPO (Invitrogen), se transformaron en células Mach1 de *E. coli*, se emplacaron en placas de ágar con medio LB y kanamicina, y se seleccionaron con arreglo a su resistencia a la kanamicina. Se criaron las colonias, seleccionándose insertos, usando los cebadores N.º 1578 (SEC N.º ID: 238) y N.º 1582 (SEC N.º ID: 239) para la cadena ligera, y N.º 1584 (SEC N.º ID: 265) y N.º 1577 (SEC N.º ID: 264) para la cadena pesada (Tabla 4). Se usaron cuatro colonias positivas en cada caso, a fin de generar ADN plantilla para la determinación de las secuencias de ADN, usando el reactivo TempliPhi (GE Healthcare).

[0118] Los insertos de ADN correspondientes a la cadena ligera se secuenciaron con los cebadores N.º 1321 (SEC N.º ID: 235), 1461 (SEC N.º ID: 236), 1500 (SEC N.º ID: 16), 1551 (SEC N.º ID: 18) y 1552 (SEC N.º ID: 19) (Tabla 4), usando el reactivo DTCS (Beckman Coulter) de secuenciación; después, se adquirieron y analizaron los datos en un Beckman Coulter CEQ2000. Se secuenció el ADNc correspondiente a la cadena pesada de longitud completa del 154G12, con los cebadores N.º 996 (SEC N.º ID: 26), 1015 (SEC N.º ID: 233), 1017 (SEC N.º ID: 11), 1018 (SEC N.º ID: 12), 1019 (SEC N.º ID: 13), 1020 (SEC N.º ID: 234), 1040 (SEC N.º ID: 15) y 1530 (SEC N.º ID: 237) (Tabla 4), usando el ADN plantilla generado mediante el reactivo TempliPhi.

[0119] Las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes al anticuerpo y de aminoácidos del anticuerpo se proporcionan en las Figuras 2A-2D; en ellas, las regiones en negrita de las secuencias indican las CDRs, el segmento subrayado denota una secuencia líder añadida mediante PCR, y las regiones sombreadas indican el dominio variable. Las regiones en negrita de las secuencias indican las CDRs. Las Figuras 3A-3D proporcionan las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes a las regiones CDR y FWR del anticuerpo y las secuencias de aminoácidos de las regiones CDR y FWR del anticuerpo.

EJEMPLO 4

Desarrollo de los anticuerpos IgG plenamente humanos anti-SEB, con codones optimizados, 79G9, 100C9 y 154G12 (los anticuerpos 79G9 y 100C9 no forman parte de la invención)

[0120] Se remitieron a Gene Art AG (Regensburg, Alemania) los marcos de lectura abiertos completos

correspondientes a las cadenas pesada y/o ligera del anticuerpo IgG plenamente humano anti-SEB 154G12, para la optimización del uso de los codones. Se secuenciaron las formas optimizadas de los tres anticuerpos (cadenas pesadas y ligeras). Se secuenciaron los insertos de ADN de las cadenas pesadas y ligeras con los siguientes cebadores de secuenciación específicos de clon (que se enumeran en la Tabla 4): cadenas ligeras del 154G12 - N.º 1736 (SEC N.º ID: 246) y N.º 1737 (SEC N.º ID: 247); cadenas pesadas del 154G12 - N.º 1730 (SEC N.º ID: 240), N.º 1731 (SEC N.º ID: 241), N.º 1732 (SEC N.º ID: 242) y N.º 1733 (SEC N.º ID: 243). La secuenciación se llevó a cabo usando el reactivo DTCS (Beckman Coulter) de secuenciación; después, se adquirieron y analizaron los datos en un Beckman Coulter CEQ2000.

[0121] Las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes a estos anticuerpos se proporcionan en las Figuras 4A y 4B; en ellas, las regiones en negrita de las secuencias indican las CDRs, el segmento subrayado denota una secuencia líder añadida mediante PCR, y las regiones sombreadas indican el dominio variable del anticuerpo. Las Figuras 4A y 4B proporcionan las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes a las regiones CDR y FWR de este anticuerpo.

EJEMPLO 5

Evaluación de la inhibición, mediada por anticuerpos anti-SEB, de la producción de citoquinas por células T inducida por la SEB (el anticuerpo 79G9 no forma parte de la invención)

[0122] Se usaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas a fin de determinar la capacidad de los anticuerpos anti-SEB para inhibir la producción de citoquinas por las células T, inducida por la SEB, y a fin de medir sus valores de CE_{50} *in vitro*. Se cultivaron aproximadamente 1×10^5 PBMC, a 37 °C en CO₂ al 5%, en placas de 96 pocillos de fondo plano para cultivo de tejidos. Los anticuerpos anti-SEB 79G9 (no comprendido en las reivindicaciones), 154G12, o una mezcla de ellos, a concentraciones 4 x, se incubaron con SEB (4 x su DE_{50} *in vitro*) durante 1 hora. Después, la mezcla se añadió a las PBMC (1 x concentración final tanto del anticuerpo anti-SEB como de la SEB) y se incubó durante 18-22 horas. A fin de determinar si había producción de citoquinas, los sobrenadantes se transfirieron a placas de ELISA con anti-IFN- γ y anti-TNF- α absorbidas, se ensayaron usando un kit de ELISA (de la empresa R&D System), siguiendo el procedimiento recomendado por el fabricante. Se realizaron cálculos de la CE_{50} del anticuerpo anti-SEB usando Prism4 (software de GraphPad). El límite de sensibilidad del ELISA con IFN- γ y TNF- α es 16 pg/ml. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Valores de CE_{50} de los anticuerpos anti-SEB 154G12 y 79G9.

Anticuerpo (:g/ml)	IFN- γ		TNF- α	
	CE_{50} (ng/ml)	Desv. estándar.	CE_{50} (ng/ml)	Desv. estándar.
154G12 (1)	0,60	0,07	0,96	0,49
79G9 (10)	158,39	174,82	216,87	257,76
154G12(1), 79G9 (1)	0,90	0,21	1,23	0,52

EJEMPLO 6

Reactividad de los anticuerpos específicos de SEB 79G9, 100C9 y 154G12, frente a toxinas relacionadas con la SEB (los anticuerpos 79G9 y 100C9 no forman parte de la invención)

[0123] A fin de determinar la especificidad por la SEB de los anticuerpos 79G9, 100C9 y 154G12, se examinó si dichos anticuerpos presentaban reactividad cruzada con las siguientes toxinas relacionadas con la SEB: enterotoxinas estafilocócicas SEA, SED, SEC1, SEC2 y TSST-1; con las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas SPE-A, SPE-B (cada una de estas dos, comprada de la empresa Toxin Technologies); y con el toxoide tetánico (TT, comprado de la empresa Cylex Inc.). Cada una de dichas toxinas se diluyó hasta 0,5 μ g/ml en tampón de revestimiento (carbonato-bicarbonato 50 mM, pH 9,4 (Sigma)) y se absorbió en placas de ELISA durante toda la noche a 4 °C. Dichas placas de ELISA se bloquearon con tampón de ensayo (PBS (CellGro) que contenía BSA (seroalbúmina bovina) al 1% (Sigma) y Tween 20 al 0,05% (Bio-Rad)) durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas de ELISA se lavaron una vez con tampón de lavado (PBS (solución tamponada con fosfatos) que contenía Tween 20 al 0,05%). Los anticuerpos purificados 79G9, 100C9 y 154G12, anticuerpo murino de control anti-TSST-1 (Hycult), y anticuerpo murino de control anti-TT (Abcam), cada uno de ellos a una concentración de 2,5 μ g/ml, se transfirieron a las placas de ELISA a razón de 100 μ l por pocillo, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, las placas se lavaron cuatro veces. La unión de los anticuerpos se determinó mediante adición de 100 μ l por pocillo de anticuerpo de cabra anti-IgG+M(H+L) humanas conjugado con peroxidasa de rábano (Jackson

ImmunoResearch) diluido al 1:10000 en tampón de unión para los anticuerpos 79G9, 100C9 y 154G12; para detectar los anticuerpos de control se usó anticuerpo de cabra anti-IgG(H+L) murina conjugado con peroxidasa de rábano. Una vez añadidos a las placas de ELISA, los anticuerpos conjugados con peroxidasa de rábano se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron cuatro veces y se añadió sustrato SureBlue (Kirkegaard & Perry Laboratories) (100 µl/pocillo) durante 10 min. Las reacciones se detuvieron mediante adición de ácido sulfúrico 1 N (50 µl/pocillo), y se determinó la absorbancia a 450 nm. Los resultados se presentan en la Figura 18.

[0124] *Depósito biológico de las células productoras de anticuerpos:* de conformidad con la descripción detallada y con los ejemplos que se proporcionan por escrito en la presente invención, se depositaron ejemplos de las células productoras de los anticuerpos de la invención en la Amer. Type Cult. Coll. [*American Type Culture Collection* (Colección estadounidense de cultivos celulares), 10801 University Blvd., Manassas, Virginia 20110-2209, Estados Unidos). Las células productoras del anticuerpo 154G12 se depositaron el 19 de diciembre de 2007, y se les asignó el N.º de acceso ATCC: PTA-8850.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0125]

<110> Morphotek, Inc.
Sass, Philip M.
Nicolaides, Nicholas C.
Grasso, Luigi
Berger, Marc
Sai, Tao

<120> ANTICUERPOS DE ALTA AFINIDAD QUE NEUTRALIZAN LA ENTEROTOXINA B ESTAFILICÓCICA

<130> MOR-0718

<150> US 60/883,271
<151> 2007-01-03

<150> US 60/888,405
<151> 2007-02-06

<160> 265

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 23
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 1
cccagtcacg acgttgtaaa acg

23

<210> 2
<211> 23
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 2
agcggataac aatttcacac agg

23

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 3
tggaagaggc acgttctttt cttt

24

```

5      <210>  4
      <211>  21
      <212>  ADN
      <213>  Homo Sapiens

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (5)..(5)
10     <223>  R = A o G

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (12)..(12)
15     <223>  B = C o G o T

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (13)..(13)
20     <223>  W = A o T

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (15)..(15)
25     <223>  S =  C o G

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (20)..(20)
30     <223>  D = A o G o T

      <400>  4
      aggtrcagct gbwgsagtcd g
35

      <210>  5
      <211>  23
      <212>  ADN
      <213>  Homo Sapiens
40

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (3)..(3)
45     <223>  H = A o C o T

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (4)..(4)
50     <223>  R = A o G

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (6)..(6)
55     <223>  Y = C o T

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (7)..(7)
60     <223>  S = C o G

      <220>
      <221>  misc_feature
      <222>  (8)..(8)
65     <223>  W = A o T

      <220>
      <221>  misc_feature

```

21

```

<222> (10)..(10)
<223> H = A o C o T

<220>
5 <221> misc_feature
  <222> (15)..(15)
  <223> B = C o G o T

<400> 5
10 gahrtyswgh tgacbcagtc tcc 23

<210> 6
<211> 58
15 <212> ADN
  <213> Homo Sapiens

<400> 6
20 gatcgaattc ttaacactct cccctgttga agctctttgt gacgggagcag ctcaggcc 58

<210> 7
<211> 24
25 <212> ADN
  <213> Homo Sapiens

<400> 7
gtccaccttg gtgttgctgg gctt 24

30
<210> 8
<211> 27
<212> ADN
35 <213> Homo Sapiens

<400> 8
tgaagattct gtaggggcca ctgtctt 27

40
<210> 9
<211> 23
<212> ADN
45 <213> Homo Sapiens

<400> 9
gaggtgcagc tggtggagtc tgg 23

50
<210> 10
<211> 23
<212> ADN
55 <213> Homo Sapiens

<400> 10
tcctatgtgc tgactcagcc acc 23

60
<210> 11
<211> 20
<212> ADN
65 <213> Homo Sapiens

<400> 11
tgcaaggtct ccaacaaagc 20

<210> 12
<211> 20

```

ES 2 619 943 T3

	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
5	<400> 12 cctggttctt ggtcagctca		20
10	<210> 13 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
15	<400> 13 ggcacggtgg gcatgtgtga		20
20	<210> 14 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
25	<400> 14 accaagggcc catcggctctt		20
30	<210> 15 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
	<400> 15 gcaacaccaa ggtggacaag		20
35	<210> 16 <211> 24 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
40	<400> 16 ggttcagggg gaggtgtggg aggt		24
45	<210> 17 <211> 98 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
50	<400> 17 gggaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct acaggtgtac acagctccta tgtgctgact cagccacc		60 98
55	<210> 18 <211> 39 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
60	<400> 18 cccgaattcc tatgaagatt ctgtaggggc cactgtctt		39
65	<210> 19 <211> 99 <212> ADN <213> Homo Sapiens		

ES 2 619 943 T3

	<400> 19		
	gggaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct	60	
5	acaggtgtac acagcgaggt gcagctggtg gagtctggg	99	
	<210> 20		
	<211> 42		
	<212> ADN		
10	<213> Homo Sapiens		
	<400> 20		
	cccgaattct catttaccca gagacagggg gaggtcttct tg	42	
15	<210> 21		
	<211> 57		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<223> Polinucleótido		
	<400> 21		
25	atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt gcactcc	57	
	<210> 22		
	<211> 99		
	<212> ADN		
30	<213> Homo Sapiens		
	<400> 22		
35	gggaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct	60	
	acaggtgtac acagcgacat tgagttgacc cagtctcca	99	
	<210> 23		
40	<211> 99		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 23		
45	gggaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct	60	
	acaggtgtac acagcgatca gctgttgagg tctggcgca	99	
	<210> 24		
50	<211> 39		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 24		
55	cccttcgaat taatcactct cccctgttga agctctttg	39	
	<210> 25		
60	<211> 102		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 25		
65	gggaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct	60	
	acaggtgtac acagcgaggt acagctgttg gagtctggcg ca	102	

ES 2 619 943 T3

<210> 26
 <211> 35
 <212> ADN
 5 <213> Homo Sapiens

 <400> 26
 gatcgaattc tcatttcccg ggagacaggg agagg 35

 10
 <210> 27
 <211> 642
 <212> ADN
 15 <213> Homo Sapiens

 <400> 27
 gacgttgagc tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
 20 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 25 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt atccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 30 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 35 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

 40 <210> 28
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

 45 <400> 28
 Asp Val Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 50 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 55 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 60 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 65 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

ES 2 619 943 T3

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 5 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 10 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 15 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 20 145 150 155
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 25 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 30 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 35 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 40 210
 <210> 29
 <211> 693
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 45 <400> 29
 cagggtacagc tgggtgcagtc tgggggagggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
 50 gtggctggtc gaaccgaaat ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc agggagtgca tccgccccaa cccttttccc cctcgtctcc 420
 55 tgtgagaatt ccccgtcgga tacgagcagc gtggccgttg gctgcctcgc acaggacttc 480
 cttcccgaact ccatcacttt ctcttggaata tacaagaaca actctgacat cagcagcacc 540
 cggggcttcc catcagtcct gagagggggc aagtacgcag ccacctcaca ggtgctgctg 600
 60 ccttccaagg acgtcatgca gggcacagac gaacacgtgg tgtgcaaagt ccagcacccc 660
 aacggcaaca aagaaaagaa cgtgcctctt cca 693
 65 <210> 30
 <211> 231
 <212> PRT

ES 2 619 943 T3

<213> Homo Sapiens

<400> 30

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

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

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

20 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

35 Ala Arg Gly Gly Val Ala Gly Arg Thr Glu Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

40 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

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

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

55 Leu Pro Asp Ser Ile Thr Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser Asp
165 170 175

60 Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys Tyr
180 185 190

65 Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln Gly
195 200 205

70 Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn Lys
210 215 220

75 Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro
225 230

80 <210> 31
<211> 702
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

ES 2 619 943 T3

```

<400> 31
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagctcc 60
5 tatgtgctga ctcagccacc ctcggtgtcg gtgtccccag gacagacggc caggatcacc 120
tgctctggag atgcattgcc aaagcaatat acttattggg accagcagaa gccaggccag 180
gcccctgtgg tggatgatcta taaagacagt gagaggccct cagggatccc tgagcgattc 240
10 tctggctcca gctcagggac aacagtcacg gtgaccatca gtggagtcca ggcagaagac 300
gaggctgact attattgtca atcagcagac agcagtggta cttccctggg gttcggcgga 360
15 gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttcccc 420
ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 480
taccggggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcggggagt 540
20 gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctacctgagc 600
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaaa agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660
25 agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatcttcat ag 702

```

```

<210> 32
<211> 233
30 <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

```

```

<400> 32
35 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
   1           5           10           15

Val His Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
40           20           25           30

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

Gln Tyr Thr Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val
50           50           55           60

Val Ile Tyr Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
55           65           70           75           80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Val Thr Ile Ser Gly Val
85           90           95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser
60           100          105          110

Gly Thr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
65           115          120          125

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

```

ES 2 619 943 T3

5 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 165 170 175
 10 Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 180 185 190
 15 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 195 200 205
 20 His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Ser Ser
 225 230
 25 <210> 33
 <211> 1419
 <212> ADN
 30 <213> Homo Sapiens
 <400> 33
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagcgag 60
 35 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg gggggtccct gagactctcc 120
 tggttcagcct ctggttttcac ctttagtagt tattggatga gctgggtccg ccaggctcca 180
 gggaaggggc tggagtgggt cgccaacata atacaagatg gaagtgagaa atactatgcy 240
 40 gactctgtga agggccggct caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actatatctg 300
 cagatgaaca gcctgagagt cgacgacacg gctgtgtatt attgtgcygag aggatatgag 360
 45 ggggtgtagtg caaccaggtg ctacctgtac tactttgact attggggccc ggggaccctg 420
 gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcgggtct tccccctggc accctcctcc 480
 aagagcacct ctggggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540
 50 ccggtgacgg tgctcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 600
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 660
 55 ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaaagc ccagcaaacac caaggtggac 720
 aagagagttg agcccaaadc tgggtcccca tgcccacctt gcccagcacc tgaactcctg 780
 gggggaccgt cagtcttctt gttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 840
 60 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960
 65 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagggtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cgggcccat cgagaaaacc 1080

ES 2 619 943 T3

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200
5 gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggagg acaactacaa gaccacgcct 1260
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
10 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaata 1419

<210> 34
15 <211> 472
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 34
20 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
25 Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30
30 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
35 Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Val Ala Asn Ile Ile Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80
40 Asp Ser Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95
45 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110
50 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Glu Gly Cys Ser Ala Thr Arg Cys Tyr
115 120 125
Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140
55 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160
60 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175
65 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

ES 2 619 943 T3

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

ES 2 619 943 T3

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470

```

5  <210> 35
   <211> 699
   <212> ADN
   <213> Homo Sapiens

10 <400> 35
   atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagcgac    60
   attgagttga cccagtctcc atccttcctg tctgcatctg tcggagacag agtcgccatc    120
15 acttgccggg ccagtcaggg cattagcaat tatttagcct ggtatcagca aaaaccaggg    180
   aaagccccta agctcctgat ctatgctgca ttcgttttgc aaagtgggggt cccatcaagg    240
   ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagtaacct gcagcctgaa    300
20 gattttgcaa cttattactg tcaacaactt aatagttatc ctgcgcgttt cggccctggg    360
   accaaagtgg atatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct    420
25 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc    480
   agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag    540
   agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg    600
30 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg    660
   agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtga    699

35
   <210> 36
   <211> 232
   <212> PRT
   <213> Homo Sapiens

40 <400> 36
   Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
   1      5      10     15
45 Val His Ser Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala
   20     25     30
50 Ser Val Gly Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
   35     40     45
55 Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
   50     55     60
60 Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Phe Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
   65     70     75     80
   Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn
   85     90     95
65 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser
   100    105    110

```

ES 2 619 943 T3

Tyr Pro Arg Ala Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr
 115 120 125
 5
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 130 135 140
 10
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 145 150 155 160
 15
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 165 170 175
 20
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 180 185 190
 25
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 195 200 205
 30
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 210 215 220
 35
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
 225 230
 40
 <210> 37
 <211> 1413
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 45
 <400> 37
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagcgag 60
 gtgcagctgt tgcagtctgg cgcaggactg ttgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120
 50
 tgcgctgtct atggtgggtc cttcagtgga tactactgga gttggatccg ccaggcccca 180
 gggaagggac tggagtggat tggggaaatc gatcatagtg gaaccaccaa ctacaaccg 240
 tccctcaaga gtcgggtcac catatcagta gagacatcca agaaccagtt ctccctgagg 300
 55
 ctgagctctg tgaccgccgc ggactcggct gtctattact gtgcgagcag tggatattgt 360
 tctcatggtt tatgccccca agaggactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 420
 60
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 600
 65
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 660
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 720
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 840

ES 2 619 943 T3

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
 5 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
 10 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 1140
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
 15 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
 20 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1413

<210> 38
 <211> 470
 <212> PRT
 25 <213> Homo Sapiens
 <400> 38

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

ES 2 619 943 T3

	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu 165	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 170	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 175	Pro
5	Val	Thr	Val	Ser 180	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 185	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 190	His	Thr
10	Phe	Pro	Ala 195	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 200	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 205	Ser	Ser	Val
15	Val	Thr 210	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 215	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 220	Tyr	Ile	Cys	Asn
20	Val 225	Asn	His	Lys	Pro	Ser 230	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 235	Lys	Lys	Val	Glu	Pro 240
25	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 245	Thr	His	Thr	Cys	Pro 250	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 255	Glu
30	Leu	Leu	Gly	Gly 260	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 265	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 270	Lys	Asp
35	Thr	Leu	Met 275	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 280	Glu	Val	Thr	Cys	Val 285	Val	Val	Asp
40	Val	Ser 290	His	Glu	Asp	Pro	Glu 295	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 300	Tyr	Val	Asp	Gly
45	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala 310	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 315	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 320
50	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 325	Val	Ser	Val	Leu	Thr 330	Val	Leu	His	Gln	Asp 335	Trp
55	Leu	Asn	Gly	Lys 340	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 345	Val	Ser	Asn	Lys	Ala 350	Leu	Pro
60	Ala	Pro	Ile 355	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 360	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln 365	Pro	Arg	Glu
65	Pro	Gln 370	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 375	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu 380	Leu	Thr	Lys	Asn
70	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 390	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 395	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 400
75	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 405	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro 410	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys 415	Thr
80	Thr	Pro	Pro	Val 420	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 425	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr 430	Ser	Lys

ES 2 619 943 T3

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

5 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460

10 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

15 <210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 39

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

25 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 40

30 Cys Thr Thr Met Arg Asn Trp Gly Gln Gly
 1 5 10

35 <210> 41
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 41

40 Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly
 1 5 10 15

45 <210> 42
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 42

50 Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly
 1 5 10 15

55 <210> 43
 <211> 57
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido

65 <400> 43
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt acacagc

ES 2 619 943 T3

<210> 44
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Constructo sintético
 <400> 44
 10 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 15 Val His Ser
 <210> 45
 20 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Constructo sintético
 <400> 45
 30 Glu Ser Gln Pro Asp Pro Lys Pro Asp Glu Leu His Lys Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Phe Thr Gly Leu Met Glu Asn Met Lys Val Leu Tyr Asp Asp Asn His
 35 20 25 30
 Val Ser Ala Ile Asn Val Lys Ser Ile Asp Gln Phe Arg Tyr Phe Asp
 40 35 40 45
 Leu Ile Tyr Ser Ile Lys Asp Thr Lys Leu Gly Asn Tyr Asp Asn Val
 50 55 60
 45 Arg Val Glu Phe Lys Asn Lys Asp Leu Ala Asp Lys Tyr Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Tyr Val Asp Val Phe Gly Ala Asn Ala Tyr Tyr Gln Cys Ala Phe Ser
 50 85 90 95
 Lys Lys Thr Asn Asp Ile Asn Ser His Gln Thr Asp Lys Arg Lys Thr
 55 100 105 110
 Cys Met Tyr Gly Gly Val Thr Glu His Asn Gly Asn Gln Leu Asp Lys
 115 120 125
 60 Tyr Arg Ser Ile Thr Val Arg Val Phe Glu Asp Gly Lys Asn Leu Leu
 130 135 140
 65 Ser Phe Asp Val Gln Thr Asn Lys Lys Lys Val Thr Ala Gln Glu Leu
 145 150 155 160

ES 2 619 943 T3

Asp Tyr Leu Thr Arg His Tyr Leu Val Lys Asn Lys Lys Leu Tyr Glu
 165 170 175
 5 Phe Asn Asn Ser Pro Tyr Glu Thr Gly Tyr Ile Lys Phe Ile Glu Asn
 180 185 190
 10 Glu Asn Ser Phe Trp Tyr Asp Met Met Pro Ala Pro Gly Asp Lys Phe
 195 200 205
 15 Asp Gln Ser Lys Tyr Leu Met Met Tyr Asn Asp Asn Lys Met Val Asp
 210 215 220
 Ser Lys Asp Val Lys Ile Glu Val Tyr Leu Thr Thr Lys Lys Lys
 225 230 235
 20 <210> 46
 <211> 239
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus aureus
 25 <400> 46
 Glu Ser Gln Pro Asp Pro Lys Pro Asp Glu Leu His Lys Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 30 Phe Thr Gly Leu Met Glu Asn Met Lys Val Leu Tyr Asp Asp Asn His
 20 25 30
 35 Val Ser Ala Ile Asn Val Lys Ser Ile Asp Gln Phe Leu Tyr Phe Asp
 35 40 45
 40 Leu Ile Tyr Ser Ile Lys Asp Thr Lys Leu Gly Asn Tyr Asp Asn Val
 50 55 60
 45 Arg Val Glu Phe Lys Asn Lys Asp Leu Ala Asp Lys Tyr Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Tyr Val Asp Val Phe Gly Ala Asn Tyr Tyr Tyr Gln Cys Tyr Phe Ser
 85 90 95
 50 Lys Lys Thr Asn Asp Ile Asn Ser His Gln Thr Asp Lys Arg Lys Thr
 100 105 110
 55 Cys Met Tyr Gly Gly Val Thr Glu His Asn Gly Asn Gln Leu Asp Lys
 115 120 125
 60 Tyr Arg Ser Ile Thr Val Arg Val Phe Glu Asp Gly Lys Asn Leu Leu
 130 135 140
 65 Ser Phe Asp Val Gln Thr Asn Lys Lys Lys Val Thr Ala Gln Glu Leu
 145 150 155 160
 Asp Tyr Leu Thr Arg His Tyr Leu Val Lys Asn Lys Lys Leu Tyr Glu

ES 2 619 943 T3

		165		170		175	
5	Phe Asn Asn Ser Pro Tyr Glu Thr Gly Tyr Ile Lys Phe Ile Glu Asn	180	185	190			
10	Glu Asn Ser Phe Trp Tyr Asp Met Met Pro Ala Pro Gly Asp Lys Phe	195	200	205			
15	Asp Gln Ser Lys Tyr Leu Met Met Tyr Asn Asp Asn Lys Met Val Asp	210	215	220			
20	Ser Lys Asp Val Lys Ile Glu Val Tyr Leu Thr Thr Lys Lys Lys	225	230	235			
25	<210> 47 <211> 69 <212> ADN <213> Homo Sapiens						
30	<400> 47 gacgttgagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc					60	
35	atcacttgc					69	
40	<210> 48 <211> 45 <212> ADN <213> Homo Sapiens						
45	<400> 48 tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctat					45	
50	<210> 49 <211> 102 <212> ADN <213> Homo Sapiens						
55	<400> 49 ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc					60	
60	agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgccaac ag					102	
65	<210> 50 <211> 33 <212> ADN <213> Homo Sapiens						
70	<400> 50 cgggccagtc agagtattag tagctgggtg gcc					33	
75	<210> 51 <211> 21 <212> ADN <213> Homo Sapiens						
80	<400> 51 aaggcgtcta gtttagaaag t					21	

ES 2 619 943 T3

<210> 52
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 5 <400> 52
 tataatagtt atccgtggac g 21

10 <210> 53
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

15 <400> 53
 Asp Val Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

20 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

25 <210> 54
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

30 <400> 54
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

35 <210> 55
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

40 <400> 55
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

45 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

50 Gln Gln

55 <210> 56
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

60 <400> 56
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

65 <210> 57
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 619 943 T3

<213> Homo Sapiens
 <400> 57
 5 Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 58
 10 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 58
 15 Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 20 <210> 59
 <211> 78
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 25 <400> 59
 caggtacagc tggtgcagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctgga 78
 30 <210> 60
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 35 <400> 60
 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtct ca 42
 40 <210> 61
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 45 <400> 61
 cgattcacca tctccagaga caacgccaag aactcactgt atctgcaa at gaacagcctg 60
 agagccgagg acacggctgt gtattactgt gcgaga 96
 50 <210> 62
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 55 <400> 62
 ttcaccttca gtagctatag catgaac 27
 60 <210> 63
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 65 <400> 63
 tccattagta gtagtagtag ttacatatac tacgcagact cagtgaaggg c 51

ES 2 619 943 T3

<210> 64
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 5
 <400> 64
 ggggggggtgg ctggtcgaac cgaaatttac tactactact acggtatgga cgtc 54
 10
 <210> 65
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 15
 <400> 65
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20 25
 25
 <210> 66
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 30
 <400> 66
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10
 35
 <210> 67
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 40
 <400> 67
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 45
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30
 50
 <210> 68
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 55
 <400> 68
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5
 60
 <210> 69
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 65
 <400> 69

ES 2 619 943 T3

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

5 Gly

10 <210> 70
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

15 <400> 70
Gly Gly Val Ala Gly Arg Thr Glu Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15

20 Asp Val

25 <210> 71
<211> 66
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

30 <400> 71
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcgggtgtccc caggacagac ggccaggatc 60
acctgc 66

35 <210> 72
<211> 45
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

40 <400> 72
tggtaccagc agaagccagg ccaggcccct gtggtggtga tctat 45

45 <210> 73
<211> 96
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

50 <400> 73
gggatccctg agcgattctc tggctccagc tcagggacaa cagtcacggt gaccatcagt 60
ggagtccagg cagaagacga ggctgactat tattgt 96

55 <210> 74
<211> 33
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

60 <400> 74
tctggagatg cattgccaaa gcaatatact tat 33

65 <210> 75
<211> 21
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

ES 2 619 943 T3

<400> 75
 aaagacagtg agaggccctc a 21

5 <210> 76
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

10 <400> 76
 caatcagcag acagcagtgg tacttccctg gtg 33

15 <210> 77
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

20 <400> 77
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

25 Thr Ala Arg Ile Thr Cys
 20

30 <210> 78
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

35 <400> 78
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
 1 5 10 15

40 <210> 79
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

45 <400> 79
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr
 1 5 10 15

50 Val Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

55 <210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

60 <400> 80
 Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Thr Tyr
 1 5 10

65 <210> 81
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 619 943 T3

<213> Homo Sapiens
 <400> 81
 5 Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 82
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 82
 15 Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Ser Leu Val
 1 5 10
 <210> 83
 20 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 25 <400> 83
 gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgttcag cctct 75
 30 <210> 84
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 35 <400> 84
 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg cc 42
 40 <210> 85
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 45 <400> 85
 cggctcacca tctccagaga caacgccaag aactcactat atctgcagat gaacagcctg 60
 agagtcgacg acacggctgt gtattattgt gcgaga 96
 50 <210> 86
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 55 <400> 86
 ggtttcacct ttagtagtta ttggatgagc 30
 60 <210> 87
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 65 <400> 87
 aacataatac aagatggaag tgagaaatac tatgcggact ctgtgaaggg c 51

ES 2 619 943 T3

<210> 88
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 5 <400> 88
 ggatatgagg ggtgtagtgc aaccaggtgc tacctgtact actttgacta t 51

10 <210> 89
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

15 <400> 89
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser
 20 25

25 <210> 90
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

30 <400> 90
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

35 <210> 91
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

40 <400> 91
 Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

45 Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

50 <210> 92
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

55 <400> 92
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1 5 10

60 <210> 93
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

65 <400> 93

ES 2 619 943 T3

	Asn	Ile	Ile	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
	1				5					10					15	
5	Gly															
10	<210>	94														
	<211>	17														
	<212>	PRT														
	<213>	Homo Sapiens														
	<400>	94														
15	Gly	Tyr	Glu	Gly	Cys	Ser	Ala	Thr	Arg	Cys	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Phe	Asp
	1				5					10					15	
20	Tyr															
25	<210>	95														
	<211>	69														
	<212>	ADN														
	<213>	Homo Sapiens														
	<400>	95														
30	gacattgagt	tgaccagtc	tccatccttc	ctgtctgcat	ctgtcggaga	cagagtcgcc										60
	atcacttgc															69
35	<210>	96														
	<211>	45														
	<212>	ADN														
	<213>	Homo Sapiens														
40	<400>	96														
	tggtatcagc	aaaaaccagg	gaaagcccct	aagctcctga	tctat											45
45	<210>	97														
	<211>	96														
	<212>	ADN														
	<213>	Homo Sapiens														
	<400>	97														
50	ggggtcccat	caaggttcag	cggcagtgga	tctgggacag	aattcactct	cacaatcagt										60
	aacctgcagc	ctgaagattt	tgcaacttat	tactgt												96
55	<210>	98														
	<211>	33														
	<212>	ADN														
	<213>	Homo Sapiens														
60	<400>	98														
	cgggccagtc	agggcattag	caattattta	gcc												33
65	<210>	99														
	<211>	21														
	<212>	ADN														
	<213>	Homo Sapiens														

ES 2 619 943 T3

<400> 99
gctgcattcg ttttgcaaag t 21

5 <210> 100
<211> 27
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

10 <400> 100
caacaactta atagttatcc tcgcgct 27

15 <210> 101
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

20 <400> 101
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

25 Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys
20

30 <210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

35 <400> 102
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

40 <210> 103
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

45 <400> 103
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

50 Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

55 <210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

60 <400> 104
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

65 <210> 105
<211> 7
<212> PRT

ES 2 619 943 T3

<213> Homo Sapiens
 <400> 105
 5 Ala Ala Phe Val Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 106
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 106
 15 Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Ala
 1 5
 <210> 107
 20 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 25 <400> 107
 gaggtgcagc tgttgcagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctat 75
 30 <210> 108
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 35 <400> 108
 tggatccgcc aggccccagg gaagggactg gagtggattg gg 42
 40 <210> 109
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 45 <400> 109
 cgggtcacca tatcagtaga gacatccaag aaccagttct ccctgaggct gagctctgtg 60
 accgccgcgg actcggctgt ctattactgt gcgagc 96
 50 <210> 110
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 55 <400> 110
 ggtgggtcct tcagtggata ctactggagt 30
 60 <210> 111
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 65 <400> 111
 gaaatcgatc atagtgaac caccaactac aaccggtccc tcaagagt 48

ES 2 619 943 T3

<210> 112
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 5 <400> 112
 agtggatatt gttctcatgg tttatgcccc caagaggac 39

10 <210> 113
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

15 <400> 113
 Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

20 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr
 20 25

25 <210> 114
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

30 <400> 114
 Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

35 <210> 115
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

40 <400> 115
 Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg
 1 5 10 15

45 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
 20 25 30

50 <210> 116
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

55 <400> 116
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5 10

60 <210> 117
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

65 <400> 117

ES 2 619 943 T3

Glu Ile Asp His Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

```

5  <210> 118
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo Sapiens

10 <400> 118

   Ser Gly Tyr Cys Ser His Gly Leu Cys Pro Gln Glu Asp
   1 5 10

15 <210> 119
   <211> 1413
   <212> ADN
   <213> Homo Sapiens

20 <400> 119
   atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactccgag 60
   gtacagctgg aggagtctgg cgcaggactg ttgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120
25 tgcgctgtct atggtgggtc cttcagtggg tactactgga gttggatccg ccaggcccca 180
   ggggaagggac tggagtggat tggggaaatc gatcatagtg gaaccaccaa ctacaacccg 240
30 tccctcaaga gtcgggtcac catatcagta gagacatcca agaaccagtt ctccctgagg 300
   ctgagctctg tgaccgccgc ggactcggct gtctattact gtgcgagcag tggatattgt 360
   tctcatggtt tatgccccca agaggactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 420
35 gcctccacca agggcccatac ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480
   ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 540
40 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600
   ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 660
   tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720
45 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca ccggtgccag cacctgaact cctgggggga 780
   ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 840
50 gaggtcacat gcgtgggtggg ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg 900
   tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacaac 960
   agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 1020
55 gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc gtcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
   aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1140
60 atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
   gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
   ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 1320
65 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
   cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1413

```

ES 2 619 943 T3

5 <210> 120
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 10 <400> 120
 gaggtacagc tggaggagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctat 75

 15 <210> 121
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 20 <400> 121
 tggatccgcc aggccccagg gaagggactg gagtggattg gg 42

 25 <210> 122
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 30 <400> 122
 cgggtcacca tatcagtaga gacatccaag aaccagttct ccctgaggct gagctctgtg 60
 accgccgcgg actcggctgt ctattactgt gcgagc 96

 35 <210> 123
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 40 <400> 123
 ggtgggtcct tcagtggata ctactggagt 30

 45 <210> 124
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 50 <400> 124
 gaaatcgatc atagtggaac caccaactac aaccggtccc tcaagagt 48

 55 <210> 125
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 60 <400> 125
 agtggatatt gttctcatgg tttatgcccc caagaggac 39

 65 <210> 126
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

 <400> 126
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

ES 2 619 943 T3

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

ES 2 619 943 T3

	275	280	285
5	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	290	295 300
10	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn	305	310 315 320
15	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	325	330 335
20	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Val Pro	340	345 350
25	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	355	360 365
30	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	370	375 380
35	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	385	390 395 400
40	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	405	410 415
45	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	420	425 430
50	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys	435	440 445
55	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu	450	455 460
60	Ser Leu Ser Pro Gly Lys	465	470
65	<210> 127		
	<211> 25		
	<212> PRT		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 127		
	Glu Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu	1	5 10 15
	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr	20	25
	<210> 128		
	<211> 14		

ES 2 619 943 T3

```

<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 128
5 Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
  1           5           10

10 <210> 129
    <211> 32
    <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

15 <400> 129
    Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg
    1           5           10           15

20 Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
    20           25           30

25 <210> 130
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

30 <400> 130
    Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
    1           5           10

35 <210> 131
    <211> 16
    <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

40 <400> 131
    Glu Ile Asp His Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
    1           5           10           15

45 <210> 132
    <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

50 <400> 132
    Ser Gly Tyr Cys Ser His Gly Leu Cys Pro Gln Glu Asp
    1           5           10

60 <210> 133
    <211> 690
    <212> ADN
    <213> Homo Sapiens

<400> 133
65 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt gcactcccta 60
    tgtgctgact cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga gagacggcca gcattcctgt 120
    gggggaaaca acattggaac taagagtgtc cactgggtacc agcagaggcc aggccaggcc 180

```

ES 2 619 943 T3

	cctctactgg	tcctctatca	tgacaccagg	cggccctcaa	ggattcctga	gcgattctct	240
5	ggctccaact	ctggaaacac	ggccaccctg	accatcagca	gggtcgaagc	cggggatgag	300
	gccgactatt	actgtcaggt	gtgggatagt	cgaaggggtg	tcggcggagg	gaccaagctg	360
	accgtcctag	gtcagcccaa	ggcggccccc	tcgggtcactc	tgttcccgcc	ctcctctgag	420
10	gagcttcaag	ccaacaaggc	cacactgggtg	tgtctcataa	gtgacttcta	cccgggagcc	480
	gtgacagtgg	cctggaaggc	agatagcagc	cccgtcaagg	cgggagtggg	gaccaccaca	540
15	ccctccaaac	aaagcaacaa	caagtacgcg	gccagcagct	acctgagcct	gacgcctgag	600
	cagtggaagt	cccacaaaag	ctacagctgc	caggtcacgc	atgaagggag	caccgtggag	660
	aagacagtgg	cccctacaga	atcttcatga				690
20	<210>	134					
	<211>	229					
	<212>	PRT					
	<213>	Homo Sapiens					
25	<400>	134					
30	Met	Gly	Trp	Ser	Cys	Ile	Ile
	1				5		
						Leu	Phe
						10	
						Val	Ala
							Thr
							Ala
							Thr
							Gly
	Val	His	Ser	Leu	Cys	Ala	Asp
				20			
							25
							Thr
							Leu
							Ser
							Val
							Ser
							Gly
							Pro
35	Arg	Arg	Asp	Gly	Gln	His	Ser
			35				
							40
							Gly
							Gly
							Asn
							Asn
							Ile
							45
							Gly
							Thr
							Lys
40	Ser	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln
		50					
							55
							Arg
							Pro
							Gly
							Gln
							60
							Ala
							Pro
							Leu
							Leu
							Val
45	Leu	Tyr	His	Asp	Thr	Arg	Arg
	65					70	
							75
							Ile
							Pro
							Glu
							Arg
							Phe
							80
							Ser
50	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr
					85		
							Ala
							Thr
							Leu
							90
							Thr
							Ile
							Ser
							Arg
							Val
							95
							Glu
55	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr
			100				
							105
							Cys
							Gln
							Val
							Trp
							Asp
							110
							Arg
							Arg
60	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
		115					
							120
							Leu
							Thr
							Val
							Leu
							Gly
							125
							Gln
							Pro
							Lys
							Ala
65	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe
		130					
							135
							Pro
							Pro
							Ser
							Ser
							Glu
							140
							Glu
							Leu
							Gln
							Ala
	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys
	145						
							150
							Leu
							Ile
							Ser
							155
							Phe
							Tyr
							Pro
							Gly
							160
							Ala
	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala
							Asp
							Ser
							Ser
							Pro
							Val
							Lys
							Ala
							Gly
							Val

ES 2 619 943 T3

165 170 175
 5 Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 180 185 190
 10 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr
 195 200 205
 15 Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
 210 215 220
 20 <210> 135
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 25 <400> 135
 Leu Cys Ala Asp Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Gly Pro Arg Arg Asp
 1 5 10 15
 30 Gly Gln His Ser Cys
 20
 35 <210> 136
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 40 <400> 136
 Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
 1 5 10
 45 <210> 137
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 50 <400> 137
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Leu Tyr
 1 5 10 15
 55 <210> 138
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 60 <400> 138
 His Asp Thr Arg Arg Pro Ser
 1 5
 65 <210> 139

ES 2 619 943 T3

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 5 <400> 139
 Arg Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 10 Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 15 <210> 140
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 20 <400> 140
 Gln Val Trp Asp Ser Arg Arg Val
 1 5
 25 <210> 141
 <211> 1428
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 30 <400> 141
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
 gtgcagctgt tggagtcagg gggaggcttg gtccagccgg gggggtccct gagactctcc 120
 35 tgtgcagcct ctggattcag ctttggcgac tattggatga gttgggtccg ccaggctcca 180
 ggggaagggcc tggagtgggt ggccgacata aagccagatg gcagtgacaa agactatgtg 240
 40 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 300
 caaatgagca gcctgcgagg cgaagacacg gctgtctatt attgtgcgag agactatgtc 360
 gtcgtcgcac catctcaacc cccaaacatt caccctgaat acttccagaa ctggggccag 420
 45 ggcaccctgg tcatcgtctc ctcagcctcc accaagggcc catcggctct ccccctggca 480
 ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca gcggcccttg gctgcctggt caaggactac 540
 50 ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcg cgtgcacacc 600
 ttccccgctg tcttacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc 660
 tccagcagct tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc 720
 55 aaggtggaca agagagtgag ctgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 780
 gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 840
 60 atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 900
 gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 960
 gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1020
 65 tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agccccatc 1080
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ES 2 619 943 T3

ccatcccgaggaggatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctgggt caaaggcttc 1200
 5 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260
 accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg 1320
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380
 10 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1428

<210> 142
 <211> 475
 15 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 142
 20 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 25 Val His Ser Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30
 30 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe
 35 40 45
 35 Gly Asp Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 40 Glu Trp Val Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Ser Asp Lys Asp Tyr Val
 65 70 75 80
 45 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 85 90 95
 50 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 55 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Val Val Val Ala Pro Ser Gln Pro Pro
 115 120 125
 60 Asn Ile His Pro Glu Tyr Phe Gln Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 130 135 140
 65 Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 145 150 155 160
 70 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 165 170 175
 75 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 180 185 190
 80 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

ES 2 619 943 T3

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

ES 2 619 943 T3

	465		470		475
5	<210> 143 <211> 25 <212> PRT <213> Homo Sapiens				
10	<400> 143 Gln val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15				
15	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser 20 25				
20	<210> 144 <211> 10 <212> PRT <213> Homo Sapiens				
25	<400> 144 Gly Phe Ser Phe Gly Asp Tyr Trp Met Ser 1 5 10				
30	<210> 145 <211> 14 <212> PRT <213> Homo Sapiens				
35	<400> 145 Trp val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp val Ala 1 5 10				
40	<210> 146 <211> 17 <212> PRT <213> Homo Sapiens				
45	<400> 146 Asp Ile Lys Pro Asp Gly Ser Asp Lys Asp Tyr val Asp Ser val Lys 1 5 10 15				
50	Gly				
55	<210> 147 <211> 32 <212> PRT <213> Homo Sapiens				
60	<400> 147 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln 1 5 10 15				
65	Met Ser Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala val Tyr Tyr Cys Ala Arg 20 25 30				

ES 2 619 943 T3

5 <210> 148
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 148
 10 Asp Tyr Val Val Val Ala Pro Ser Gln Pro Pro Asn Ile His Pro Glu
 1 5 10 15
 15 Tyr Phe Gln Asn
 20
 20 <210> 149
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 149
 25 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcctcc 60
 tacgtgctga cccagcctcc ttccgtgtcc gtgtcccctg gccagaccgc ccggatcacc 120
 tgctccggcg acgccctgcc taagcagtac acctactggt atcagcagaa gcccggccag 180
 30 gcccctgtgg tggatgatcta caaggactcc gagcggcctt ccggcatccc tgagcgggtc 240
 tccggctcct cctccggcac caccgtgacc gtgaccatct ccggcgtgca ggccgaggac 300
 35 gaggccgact actactgcca gtccgccgac tccagcggca cctccctggt gtttggcggc 360
 ggaacaaagc tgaccgtgct gggccagcct aaggccgctc cctccgtgac cctgttcctc 420
 ccttcctccg aggaactgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat ctccgacttc 480
 40 taccctggcg ctgtgaccgt ggcctggaag gctgactcct cccctgtgaa ggccggcgtg 540
 gagacaacca ccccttccaa gcagtccaac aacaagtacg ccgcctcctc ctacctgtcc 600
 ctgacccttg agcagtggaa gtcccacaag tcctacagct gccagggtgac ccacgagggc 660
 45 tccaccgtgg aaaagaccgt ggcccctacc gagtcctcct ga 702
 50 <210> 150
 <211> 294
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 150
 55 tcctacgtgc tgaccagacc tccttccgtg tccgtgtccc ctggccagac cgcccggatc 60
 acctgctccg gcgacgccct gcctaagcag tacacctact ggtatcagca gaagcccggc 120
 60 caggcccctg tgggtggtgat ctacaaggac tccgagcggc cttccggcat ccctgagcgg 180
 ttctccggct cctcctccgg caccaccgtg accgtgacca tctccggcgt gcaggccgag 240
 gacgaggccg actactactg ccagtccgcc gactccagcg gcacctcctt ggtg 294
 65 <210> 151
 <211> 66
 <212> ADN

ES 2 619 943 T3

	<213>	Homo Sapiens	
	<400>	151	
5		tcctacgtgc tgaccagcc tccttccgtg tccgtgtccc ctggccagac cgcccggatc	60
		acctgc	66
10	<210>	152	
	<211>	33	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
15	<400>	152	
		tccggcgacg ccctgcctaa gcagtacacc tac	33
20	<210>	153	
	<211>	45	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
25	<400>	153	
		tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccct gtggtggtga tctac	45
30	<210>	154	
	<211>	21	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
35	<400>	154	
		aaggactccg agcggccttc c	21
40	<210>	155	
	<211>	96	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
45	<400>	155	
		ggcatccctg agcggttctc cggctcctcc tccggcacca ccgtgaccgt gaccatctcc	60
		ggcgtgcagg ccgaggacga ggccgactac tactgc	96
50	<210>	156	
	<211>	33	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
55	<400>	156	
		cagtccgccg actccagcgg cacctccctg gtg	33
60	<210>	157	
	<211>	294	
	<212>	ADN	
	<213>	Homo Sapiens	
65	<400>	157	
		tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcgggtgtccc caggacagac ggccaggatc	60
		acctgctctg gagatgcatt gccaaagcaa tatacttatt ggtaccagca gaagccaggc	120
		caggcccctg tggtggtgat ctataaagac agtgagaggc cctcagggat ccctgagcga	180
		ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acggtgacca tcagtggagt ccaggcagaa	240

ES 2 619 943 T3

gacgaggctg actattattg tcaatcagca gacagcagtg gtacttcctt ggtg 294

5 <210> 158
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

10 <400> 158

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

15 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Thr
20 25 30

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

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

30 Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Val Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

Leu Val

40 <210> 159
<211> 345
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

45 <400> 159

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtttcag cctctgtgttt caccttttagt agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

50 ccaggaagg ggctggagtg ggtcgccaac ataatacaag atggaagtga gaaatactat 180

gcggactctg tgaagggccg gctcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactatat 240

55 ctgcagatga acagcctgag agtcgacgac acggctgtgt attattgtgc gagaggatat 300

gaggggtgta gtgcaaccag gtgctacctg tactactttg actat 345

60 <210> 160
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

65 <400> 160

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

ES 2 619 943 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Glu Gly Cys Ser Ala Thr Arg Cys Tyr Leu Tyr Tyr
100 105 110

25 Phe Asp Tyr
115

30 <210> 161
<211> 645
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

35 <400> 161
tcctacgtgc tgaccagacc tccttccgtg tccgtgtccc ctggccagac cgcccggatc 60
acctgctccg gcgacgccct gcctaagcag tacacctact ggtatcagca gaagcccggc 120
40 caggcccctg tggtggtgat ctacaaggac tccgagcggc cttccggcat ccctgagcgg 180
ttctccggct cctcctccgg caccaccgtg accgtgacca tctccggcgt gcaggccgag 240
gacgaggccg actactactg ccagtccgcc gactccagcg gcacctcct ggtgtttggc 300
45 ggcggaacaa agctgaccgt gctgggccag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360
cctccttcct ccgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtgtgcct gatctccgac 420
50 ttctaccctg gcgctgtgac cgtggcctgg aaggctgact cctcccctgt gaaggccggc 480
gtggagacaa ccacccttc caagcagtcc aacaacaagt acgccgcctc ctctacctg 540
tccctgaccc ctgagcagtg gaagtccac aagtcctaca gctgccaggt gaccacgag 600
55 ggctccaccg tggaaaagac cgtggcccct accgagtcct cctga 645

60 <210> 162
<211> 1362
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

65 <400> 162
gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg 60
tcctgctccg cctccggctt caccttctcc tcctactgga tgtcctgggt gcggcaggct 120

ES 2 619 943 T3

	cctggcaagg gcctggagtg ggtggccaac atcatccagg acggctccga gaagtactac	180
	gccgactccg tgaagggccg gctgaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac	240
5	ctgcagatga actccctgcg ggtggacgac accgccgtgt actactgcg caggggctac	300
	gagggctgct ccgccacccg gtgtacctg tactacttcg actactgggg ccctggcacc	360
10	ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag ggcccttccg tgttccctct ggcccttcc	420
	tccaagtcca cctccggcgg caccgccgct ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcct	480
	gagcctgtga ccgtgagctg gaactctggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcct	540
15	gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtcctccg tggatgacagt gccttcctcc	600
	tccctgggca cccagaccta catctgcaac gtgaaccaca agccttcaa caccaaggtg	660
	gacaagcggg tggagcctaa gtccggccct ccttgccctc cctgccctgc ccctgagctg	720
20	ctgggaggac cctccgtgtt cctgttccct cctaagccta aggacaccct gatgatctcc	780
	cggacccctg aggtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc acgaggatcc tgaggtgaag	840
25	ttcaattggt acgtggacgg cgtggagggtg cacaacgcta agaccaagcc tcgggaggaa	900
	cagtacaact ccacctaccg ggtggtgctg gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg	960
30	aacggcaagg aatacaagtg caaggtctcc aacaaggctc tgctgcccc catcgaaaag	1020
	accatctcca aggccaaagg ccagcctcgc gagcctcagg tgtacaccct gccccccagc	1080
	cgggaggaaa tgaccaagaa ccagggtgtcc ctgacctgtc tggatgaagg cttctaccct	1140
35	tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcctg aggacaacta caagaccacc	1200
	cctcctgtgc tggactccga cggctccttc ttctgtact ccaagctgac cgtggacaag	1260
40	tcccgggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
	cactacaccc agaagtccct gtccctgtct ctgggcaagt ga	1362
45	<210> 163	
	<211> 1419	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
50	<400> 163	
	atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgag	60
	gtgcagctgg tcgagtctgg cggcggactg gtgcagcctg gcggctccct gcggctgtcc	120
55	tgctccgcct ccggcttcac cttctcctcc tactggatgt cctgggtgcg gcaggctcct	180
	ggcaagggcc tggagtgggt ggccaacatc atccaggacg gctccgagaa gtactacgcc	240
	gactccgtga agggccggct gaccatctcc cgggacaacg ccaagaactc cctgtacctg	300
60	cagatgaact ccctgcgggt ggacgacacc gccgtgtact actgcgccag gggctacgag	360
	ggctgtctcc ccacccgggt ctacctgtac tacttcgact actggggccc tggcaccctg	420
65	gtgaccgtgt cctccgcctc caccaagggc ctttccgtgt tccctctggc cccttcctcc	480
	aagtccacct ccggcggcac cgccgctctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccctgag	540
	cctgtgaccg tgagctggaa ctctggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttccctgcc	600

ES 2 619 943 T3

	gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg tcctccgtgg tgacagtgcc ttcctcctcc	660
5	ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc cttccaacac caaggtggac	720
	aagcgggtgg agcctaagtc cggccctcct tgccctccct gccctgcccc tgagctgctg	780
	ggcggaccct ccgtgttcct gttccctcct aagcctaagg acaccctgat gatctcccgg	840
10	acccctgagg tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccacg aggatcctga ggtgaagttc	900
	aattggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgctaaga ccaagcctcg ggaggaacag	960
15	tacaactcca cctaccgggt ggtgcgggtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	1020
	ggcaaggaat acaagtgcaa ggtctccaac aaggctctgc ctgcccccat cgaaaagacc	1080
	atctccaagg ccaagggcca gcctcgcgag cctcaggtgt acaccctgcc cccagccgg	1140
20	gaggaaatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctgg tgaagggctt ctacccttcc	1200
	gatatcgccg tggagtggga gtccaacggc cagcctgagg acaactacaa gaccaccct	1260
25	cctgtgctgg actccgacgg ctcccttcttc ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtcc	1320
	cgggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	1380
	tacaccaga agtccctgtc cctgtctctg ggcaagtga	1419
30	<210> 164 <211> 345 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
35	<400> 164 gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg	
	tcctgctccg cctccggctt caccttctcc tcctactgga tgcctgggt gcggcaggct	60
40	cctggcaagg gcctggagtg ggtggccaac atcatccagg acggctccga gaagtactac	120
	gccgactccg tgaagggccg gctgaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac	180
45	ctgcagatga actccctgcg ggtggacgac accgccgtgt actactgcgc caggggctac	240
	gagggctgct ccgccacccg gtgctacctg tactacttcg actac	300
		345
50	<210> 165 <211> 75 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
55	<400> 165 gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg	
	tcctgctccg cctcc	60
		75
60	<210> 166 <211> 30 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
65	<400> 166 ggcttcacct tctcctccta ctggatgtcc	
		30

ES 2 619 943 T3

5	<210>	167		
	<211>	42		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
10	<400>	167		
	tgggtgcggc	aggctcctgg	caagggcctg	gagtgggtgg cc
				42
15	<210>	168		
	<211>	51		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
20	<400>	168		
	aacatcatcc	aggacggctc	cgagaagtac	tacgccgact ccgtgaaggg c
				51
25	<210>	169		
	<211>	96		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
30	<400>	169		
	cggctgacca	tctcccgga	caacgccaag	aactccctgt acctgcagat gaactccctg
				60
	cgggtggacg	acaccgccgt	gtactactgc	gccagg
35				96
	<210>	170		
	<211>	51		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
40	<400>	170		
	ggctacgagg	gctgctccgc	caccgggtgc	tacctgtact acttcgacta c
				51
45	<210>	171		
	<211>	291		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
50	<400>	171		
	gacatcgagc	tgacccagtc	cccctccttc	ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtggcc
				60
	atcacctgcc	gggcctccca	gggcatctcc	aactacctgg cctggatatca gcagaagcct
55				120
	ggcaaggccc	ctaagctgct	gatctacgcc	gccttcgtgc tgagtcagg cgtgccttcc
				180
	cggttctccg	gctccggcag	cggcaccgag	ttcaccctga ccatctccaa cctgcagcct
60				240
	gaggacttcg	ccacctaata	ctgccagcag	ctgaactcct accctcgggc c
				291
65	<210>	172		
	<211>	330		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
70	<400>	172		
	gaggtgcagc	tgagggaatc	cggcgctggc	ctgctgaagc cttccgagac actgtccctg
				60
	acctgcgccg	tgtacggcgg	ctccttctcc	ggctactact ggtcctggat ccggcaggct
75				120
	cctggcaagg	gcctggagtg	gatcggcgag	atcgaccact ccggcaccac caactacaac
				180

ES 2 619 943 T3

ccttcctga agtcccggt gaccatctcc gtggagacat ccaagaacca gttctccctg 240
 cggctgtcct ccgtgaccgc cgctgactcc gccgtgtact actgcgctc cagcggctac 300
 5 tgctcccacg gcctgtgccc tcaggaagat 330

 <210> 173
 <211> 291
 10 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 173
 15 gacgttgagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 20 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt atccgtggac g 291

 25 <210> 174
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 30 <400> 174
 Asp Val Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 35 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 40 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 45 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 50 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 55 Thr

 60 <210> 175
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 65 <400> 175
 caggtacagc tgggtgcagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ES 2 619 943 T3

ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
5 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gtggctggtc gaaccgaaat ttactactac tactacggta tggacgtc 348

10 <210> 176
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

15 <400> 176

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

50 <210> 177
<211> 699
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

55 <400> 177
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccgac 60
atcgagctga cccagtcccc ctctttctg tccgcctccg tgggcgaccg ggtggccatc 120
60 acctgccggg cctcccaggg catctccaac tacctggcct ggtatcagca gaagcctggc 180
aaggccccta agctgctgat ctacgccgcc ttcgtgctgc agtccggcgt gccttcccgg 240
ttctccggct ccggcagcgg caccgagttc accctgacca tctccaacct gcagcctgag 300
65 gacttcgcca cctactactg ccagcagctg aactcctacc ctcgggcctt cggccctggc 360
accaaggtgg acatcaagcg gaccgtggcc gctccttccg tggtcatctt ccctccctcc 420

ES 2 619 943 T3

	gacgagcagc tgaagtccgg caccgccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc	480
5	cgggaggcca aggtgcagtg gaagggtggac aacgccctgc agagcggcaa ctcccaggaa	540
	tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg	600
	tccaaggccg actacgagaa gcacaagggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg	660
10	tccagccctg tgaccaagtc cttcaaccgg ggcgagtga	699
	<210> 178	
	<211> 282	
15	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 178	
20	ctgtgcgccg actccgccac cctgtccgtg tccggccctc ggagggacgg ccagcactcc	60
	tgcggcggca acaacatcgg caccaagtcc gtgcactggt atcagcagcg gcctggacag	120
	gcccctctgc tgggtgctgta ccacgacacc aggcggcctt cccggatccc tgagcggttc	180
25	tccggctcca actccggcaa caccgctacc ctgaccatct cccgggtgga ggccggcgac	240
	gaggccgact actactgcca ggtgtgggac tccaggcggg tg	282
30	<210> 179	
	<211> 69	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
35	<400> 179	
	gacatcgagc tgaccagtc cccctccttc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtggcc	60
	atcacctgc	69
40	<210> 180	
	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
45	<400> 180	
	cgggcctccc agggcatctc caactacctg gcc	33
50	<210> 181	
	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
55	<400> 181	
	tggtatcagc agaagcctgg caaggcccct aagctgctga tctac	45
60	<210> 182	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
65	<400> 182	
	gccgccttcg tgctgcagtc c	21
	<210> 183	

ES 2 619 943 T3

<211> 96
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

5 <400> 183
 ggcgtgcctt cccggttctc cggctccggc agcggcaccg agttcacctt gaccatctcc 60
 aacctgcagc ctgaggactt cgccacctac tactgc 96

10
 <210> 184
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

15 <400> 184
 cagcagctga actcctaccc tcggggcc 27

20
 <210> 185
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

25 <400> 185
 gacattgagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcgcc 60
 atcacttgcc gggccagtc gggcattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
 30 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattcgttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtaa cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaatagtt atcctcgcgc tttcggccct 300
 35 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcga 360
 tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 40 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 45 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt ga 642

50
 <210> 186
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

55 <400> 186
 Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Phe Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

ES 2 619 943 T3

50 55 60

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

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

15 Ala Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

45 Phe Asn Arg Gly Glu
210

45 <210> 187
<211> 1356
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

50 <400> 187
gaggtgcagc tgttgcagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggatactact ggagttggat ccgccaggcc 120
ccaggggaagg gactggagtg gattggggaa atcgatcata gtggaaccac caactacaac 180
55 ccgtccctca agagtcgggt caccatatca gtagagacat ccaagaacca gttctccctg 240
aggctgagct ctgtgaccgc cgcggactcg gctgtctatt actgtgagag cagtggatat 300
60 tgttctcatg gtttatgccc ccaagaggac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tcagcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctcaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
65 tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 600

ES 2 619 943 T3

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
 5 cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
 ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
 10 tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
 aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa gccctccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 15 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat 1080
 gagctgacca agaaccagggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 20 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200
 gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 1320
 25 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga 1356

<210> 188
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 188

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

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

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

50 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

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

60 Ser Ser Gly Tyr Cys Ser His Gly Leu Cys Pro Gln Glu Asp Trp Gly
 100 105 110

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

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

ES 2 619 943 T3

	130		135			140										
5	Ala 145	Leu	Gly	Cys	Leu	Val 150	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro 155	Glu	Pro	Val	Thr	Val 160
10	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 165	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 170	Val	His	Thr	Phe	Pro 175	Ala
15	Val	Leu	Gln	Ser 180	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser 185	Leu	Ser	Ser	Val	Val 190	Thr	Val
20	Pro	Ser	Ser 195	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln 200	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn 205	Val	Asn	His
25	Lys	Pro 210	Ser	Asn	Thr	Lys	Val 215	Asp	Lys	Lys	Val	Glu 220	Pro	Lys	Ser	Cys
30	Asp 225	Lys	Thr	His	Thr	Cys 230	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 235	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly 240
35	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 245	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 250	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 255	Met
40	Ile	Ser	Arg	Thr 260	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val 270	Ser	His
45	Glu	Asp	Pro 275	Glu	Val	Lys	Phe	Asn 280	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 285	Val	Glu	Val
50	His	Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 295	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr 300	Asn	Ser	Thr	Tyr
55	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu 310	Thr	Val	Leu	His	Gln 315	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 320
60	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 325	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 330	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro 335	Ile
65	Glu	Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 350	Gln	Val
70	Tyr	Thr	Leu 355	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp 360	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser
75	Leu	Thr 370	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 375	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 380	Ile	Ala	Val	Glu
80	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln 390	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr 395	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro 400
85	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val

ES 2 619 943 T3

	405	410	415
5	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420 425 430		
10	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435 440 445		
15	Pro Gly Lys 450		
20	<210> 189 <211> 642 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
25	<400> 189 gacatcgagc tgaccagtc cccctccttc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtggcc 60 atcacctgcc gggcctccca gggcatctcc aactacctgg cctggatatca gcagaagcct 120 ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgcc gccttcgtgc tgcagtccgg cgtgccttcc 180 cggttctccg gctccggcag cggcaccgag ttcaccctga ccatctccaa cctgcagcct 240 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag ctgaactcct accctcgggc cttcggccct 300 ggcaccaagg tggacatcaa gcggaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccctccc 360 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caactcccag 480 gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600 ctgtccagcc ctgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt ga 642		
45	<210> 190 <211> 1356 <212> ADN <213> Homo Sapiens		
50	<400> 190 gaggtgcagc tggaggaatc cggcgctggc ctgctgaagc cttccgagac actgtccctg 60 acctgcgccg tgtacggcgg ctccttctcc ggctactact ggtcctggat ccggcaggct 120 cctggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcgaccact ccggcaccac caactacaac 180 ccttccctga agtcccgggt gaccatctcc gtggagacat ccaagaacca gttctccctg 240 cggctgtcct ccgtgaccgc cgctgactcc gccgtgtact actgcgctc cagcggctac 300 tgctcccacg gcctgtgccc tcaggaagat tggggccagg gcaccctggg gaccgtgtcc 360 tccgcctcca ccaagggccc ttccgtgttc cctctggccc cttcctccaa gtccacctcc 420 ggcggcaccg ccgctctggg ctgcctggtg aaggactact tccctgagcc tgtgaccgtg 480 agctggaact ctggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tccctgccgt gctgcagtcc 540		

ES 2 619 943 T3

	tccggcctgt	actccctgtc	cagcgtggtg	acagtgcctt	cctcctccct	gggcacccag	600
	acctacatct	gcaacgtgaa	ccacaagcct	tccaacacca	aggtggacaa	gcgggtggag	660
5	cctaagtcct	gcgacaagac	ccacacctgc	cctccctgcc	ctgcccctga	gctgctgggc	720
	ggaccctccg	tgttcctggt	ccctcctaag	cctaaggaca	ccctgatgat	ctcccggacc	780
10	cctgaggtga	cctgcgtggt	ggtggacgtg	tcccacgagg	atcctgaggt	gaagttcaat	840
	tggtacgtgg	acggcgtgga	ggtgcacaac	gccaagacca	agcctcggga	ggaacagtac	900
	aactccacct	accgggtggt	gtccgtgctg	accgtgctgc	accaggactg	gctgaacggc	960
15	aaggaataca	agtgaaggt	ctccaacaag	gccgtgcctg	cccctatcga	aaagaccatc	1020
	tccaaggcca	agggccagcc	tcgcgagcct	caggtgtaca	ccctgcctcc	tagccgggag	1080
20	gaaatgacca	agaatcaggt	gtccctgaca	tgtctggtga	agggcttcta	cccttccgat	1140
	atcgccgtgg	agtgggagtc	caacggccag	cctgagaaca	actacaagac	cacccctcct	1200
	gtgctggact	ccgacggcag	cttcttcctg	tactccaagc	tgaccgtgga	caagtcccgg	1260
25	tggcagcagg	gcaacgtggt	ctcctgctcc	gtgatgcacg	aggccctgca	caaccactac	1320
	accagaagt	ccctgtccct	gtctcctggc	aagtga			1356
30	<210> 191						
	<211> 1413						
	<212> ADN						
	<213> Homo Sapiens						
35	<400> 191						
	atgggctggt	cctgcatcat	cctgtttctg	gtggccaccg	ccaccggcgt	gcactccgag	60
	gtgcagctgg	aggaatccgg	cgctggcctg	ctgaagcctt	ccgagacact	gtccctgacc	120
40	tgcgccgtgt	acggcggctc	cttctccggc	tactactggt	cctggatccg	gcaggctcct	180
	ggcaagggcc	tggagtggat	cggcgagatc	gaccactccg	gcaccaccaa	ctacaaccct	240
45	tccctgaagt	cccgggtgac	catctccgtg	gagacatcca	agaaccagtt	ctccctgcgg	300
	ctgtcctccg	tgaccgccgc	tgactccgcc	gtgtactact	gcgcctccag	cggctactgc	360
	tcccacggcc	tgtgccctca	ggaagattgg	ggccagggca	ccctggtgac	cgtgtcctcc	420
50	gcctccacca	agggcccttc	cgtgttcctt	ctggccccctt	cctccaagtc	cacctccggc	480
	ggcaccgccg	ctctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ctgagcctgt	gaccgtgagc	540
55	tggaaactctg	gcgctctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	ctgccgtgct	gcagtccctc	600
	ggcctgtact	ccctgtccag	cgtggtgaca	gtgccttcct	cctccctggg	caccagacc	660
	tacatctgca	acgtgaacca	caagccttcc	aacaccaagg	tggacaagcg	ggtggagcct	720
60	aagtcctgcg	acaagaccca	cacctgccct	ccctgccctg	cccctgagct	gctgggcgga	780
	ccctccgtgt	tcctgttccc	tcctaagcct	aaggacaccc	tgatgatctc	ccggaccctt	840
65	gaggtgacct	gcgtggtggt	ggacgtgtcc	cacgaggatc	ctgaggtgaa	gttcaattgg	900
	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaacgcc	aagaccaagc	ctcgggagga	acagtacaac	960
	tccacctacc	gggtggtgtc	cgtgctgacc	gtgctgcacc	aggactggct	gaacggcaag	1020

ES 2 619 943 T3

	gaatacaagt gcaaggtctc caacaaggcc gtgcctgccc ctatcgaaaa gaccatctcc	1080
5	aaggccaagg gccagcctcg cgagcctcag gtgtacaccc tgcctcctag ccgggaggaa	1140
	atgaccaaga atcaggtgtc cctgacatgt ctggtgaagg gcttctaccc ttccgatatc	1200
	gccgtggagt gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcctgtg	1260
10	ctggactccg acggcagctt cttcctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgggtg	1320
	cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1380
15	cagaagtccc tgtccctgtc tcctggcaag tga	1413
	<210> 192	
	<211> 354	
	<212> ADN	
20	<213> Homo Sapiens	
	<400> 192	
	caggtgcagc tgctggagtc tggcggcggc ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg	60
25	tcctgcgccg cctccggctt ctccttcggc gactactgga tgcctgggt gcggcaggct	120
	cctggcaagg gcctggagtg ggtggccgac atcaagcctg acggcagcga caaggactac	180
	gtggactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac	240
30	ctgcagatgt cctccctgcg gggcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac	300
	gtggtggtg ccccttccca gcctcctaac atccaccctg agtacttcca gaac	354
35	<210> 193	
	<211> 75	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
40	<400> 193	
	gaggtgcagc tggaggaatc cggcgctggc ctgctgaagc cttccgagac actgtccctg	60
45	acctgcgccg tgtac	75
	<210> 194	
	<211> 30	
	<212> ADN	
50	<213> Homo Sapiens	
	<400> 194	
	ggcggctcct tctccggcta ctactggtcc	30
55	<210> 195	
	<211> 42	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
60	<400> 195	
	tggatccggc aggctcctgg caagggcctg gagtggatcg gc	42
65	<210> 196	
	<211> 48	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	

ES 2 619 943 T3

	<400> 196		
	gagatcgacc actccggcac caccaactac aacccttccc tgaagtcc		48
5	<210> 197		
	<211> 96		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
10	<400> 197		
	cgggtgacca tctccgtgga gacatccaag aaccagttct ccctgcggct gtcctccgtg		60
	accgccgctg actccgccgt gtactactgc gcctcc		96
15	<210> 198		
	<211> 39		
	<212> ADN		
20	<213> Homo Sapiens		
	<400> 198		
	agcggctact gctcccacgg cctgtgccct caggaagat		39
25	<210> 199		
	<211> 291		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
30	<400> 199		
	gacattgagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcgcc		60
	atcacttgcc gggccagtc gggcattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacca		120
35	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattcgttt tgcaaagtgg ggtcccatca		180
	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtaa cctgcagcct		240
40	gaagattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaatagtt atcctcgcgc t		291
	<210> 200		
	<211> 97		
45	<212> PRT		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 200		
50	Asp Ile Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
	1 5 10 15		
55	Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr		
	20 25 30		
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
60	35 40 45		
	Tyr Ala Ala Phe Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
	50 55 60		
65	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro		
	65 70 75 80		

ES 2 619 943 T3

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

5
Ala

10
<210> 201
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

15
<400> 201
gaggtgcagc tgttgcagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggatactact ggagttggat ccgccaggcc 120
20 ccaggaagg gactggagtg gattggggaa atcgatcata gtggaaccac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgggt caccatatca gtagagacat ccaagaacca gttctccctg 240
aggctgagct ctgtgaccgc cgcggactcg gctgtctatt actgtgagcag cagtggatat 300
25 tgttctcatg gtttatgccc ccaagaggac 330

30
<210> 202
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

35
<400> 202
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
40 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
45 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
50 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
55 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
60 Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
65 Ser Ser Gly Tyr Cys Ser His Gly Leu Cys Pro Gln Glu Asp
100 105 110

65
<210> 203
<211> 330
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

ES 2 619 943 T3

```

<400> 203
gaggtacagc tggaggagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc      60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggatactact ggagttggat ccgccaggcc      120
5  ccaggaaggg gactggagtg gattggggaa atcgatcata gtggaaccac caactacaac      180
ccgtccctca agagtcgggt caccatatca gtagagacat ccaagaacca gttctccctg      240
10 aggctgagct ctgtgaccgc cgcggactcg gctgtctatt actgtgagag cagtggatat      300
tggttctcatg gtttatgccc ccaagaggac      330

15 <210> 204
    <211> 110
    <212> PRT
    <213> Homo Sapiens

20 <400> 204

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

50 <210> 205
    <211> 690
    <212> ADN
    <213> Homo Sapiens

55 <400> 205
atgggctggg cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactccctg      60
tgccgccgact ccgccaccct gtccgtgtcc ggccctcgga gggacggcca gcactcctgc      120
60 ggcggcaaca acatcggcac caagtccgtg cactgggtatc agcagcggcc tggacaggcc      180
cctctgctgg tgctgtacca cgacaccagg cggccttccc ggatccctga gcggttctcc      240
ggctccaact ccggcaacac cgctaccctg accatctccc ggggtggaggc cggcgacgag      300
65 gccgactact actgccagggt gtgggactcc aggcgggtgt tcggcggagg aacaaagctg      360
accgtgctgg gccagcctaa ggccgctcct tccgtgaccc tggtccctcc ttcctccgag      420

```

ES 2 619 943 T3

	gaactgcagg ccaacaaggc caccctggtg tgcctgatct ccgacttcta ccctggcgcc	480
5	gtgaccgtgg cttggaaggc cgactcctcc cctgtgaagg ctggcgtgga gacaaccacc	540
	ccttccaagc agtccaacaa caagtacgcc gcctcctcct acctgtccct gaccctgag	600
	cagtggaagt cccacaagtc ctacagctgc caggtgaccc acgagggctc caccgtggaa	660
10	aagaccgtgg cccctaccga gtcctcctga	690
	<210> 206	
	<211> 57	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido	
20	<400> 206	
	atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcactcc	57
25	<210> 207	
	<211> 63	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
30	<400> 207	
	ctgtgcgccg actccgccac cctgtccgtg tccggccctc ggagggacgg ccagcactcc	60
	tgc	63
35	<210> 208	
	<211> 33	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
40	<400> 208	
	ggcggcaaca acatcggcac caagtccgtg cac	33
45	<210> 209	
	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
50	<400> 209	
	tggtatcagc agcggcctgg acaggcccct ctgctggtgc tgtac	45
55	<210> 210	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
60	<400> 210	
	cacgacacca ggcggccttc c	21
	<210> 211	
	<211> 96	
65	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 211	

ES 2 619 943 T3

	cggatccctg agcgggttctc cggctccaac tccggcaaca ccgctaccct gaccatctcc	60
	cgggtggagg ccggcgacga ggccgactac tactgc	96
5	<210> 212 <211> 24 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
10	<400> 212 caggtgtggg actccaggcg ggtg	24
15	<210> 213 <211> 633 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
20	<400> 213 ctatgtgctg actcagccac cctcagtgtc agtggcccca ggagagacgg ccagcattcc	60
	tgtgggggaa acaacattgg aactaagagt gtccactggg accagcagag gccaggccag	120
25	gccccctctac tggctcctcta tcatgacacc aggcgccct caaggattcc tgagcgattc	180
	tctggctcca actctggaaa cacggccacc ctgaccatca gcagggtcga agccggggat	240
	gaggccgact attactgtca ggtgtgggat agtcgaaggg tggtcggcgg agggaccaag	300
30	ctgaccgtcc taggtcagcc caaggcggcc ccctcgggtca ctctgttccc gccctcctct	360
	gaggagcttc aagccaacaa ggccacactg gtgtgtctca taagtgactt ctacccggga	420
35	gccgtgacag tggcctggaa ggcagatagc agccccgtca aggcgggagt ggagaccacc	480
	acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag cctgacgcct	540
40	gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccagggtca cgcataaagg gagcaccgtg	600
	gagaagacag tggcccctac agaattctca tga	633
45	<210> 214 <211> 210 <212> PRT <213> Homo Sapiens	
50	<400> 214 Leu Cys Ala Asp Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Gly Pro Arg Arg Asp 1 5 10 15	
55	Gly Gln His Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His 20 25 30	
60	Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Leu Tyr His 35 40 45	
65	Asp Thr Arg Arg Pro Ser Arg Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn 50 55 60	
	Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp 65 70 75 80	

ES 2 619 943 T3

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Arg Arg Val Phe Gly
 5 85 90 95
 Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser
 10 100 105 110
 Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala
 15 115 120 125
 Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val
 20 130 135 140
 Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr
 25 145 150 155 160
 Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
 30 165 170 175
 Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln
 35 180 185 190
 Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu
 40 195 200 205
 Ser Ser
 45 210
 <210> 215
 <211> 1371
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 215
 45 caggtgcagc tggttgagtc agggggagggc ttggtccagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cagctttggc gactattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg gcctggagtg ggtggccgac ataaagccag atggcagtga caaagactat 180
 50 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaata gacgcctgcg aggcgaagac acggctgtct attattgtgc gagagactat 300
 55 gtcgtcgtcg caccatctca acccccaaac attcaccctg aatacttcca gaactggggc 360
 cagggcaccc tggatcatcgt ctctcagcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg 420
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 480
 60 tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 540
 accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 600
 65 ccctccagca gcttggggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac 660
 accaaggtgg acaagagagt gagctgtgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 720

ES 2 619 943 T3

cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 780
 atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 840
 5 gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg 900
 cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 960
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1020
 10 atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 1080
 ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1140
 15 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1200
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctatag caagctcacc 1260
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1320
 20 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaata a 1371

<210> 216
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 216
 30 Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 40 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 45 Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Ser Asp Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 50 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 55 Ala Arg Asp Tyr Val Val Val Ala Pro Ser Gln Pro Pro Asn Ile His
 100 105 110
 60 Pro Glu Tyr Phe Gln Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ile Val Ser
 115 120 125
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 130 135 140
 65 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 145 150 155 160

ES 2 619 943 T3

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

ES 2 619 943 T3

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 217
<211> 633
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 217
ctgtgcgccg actccgccac cctgtccgtg tccggccctc ggagggacgg ccagcactcc 60
tgcggcgcca acaacatcgg caccaagtcc gtgcactggg atcagcagcg gcctggacag 120
gcccctctgc tgggtgctgta ccacgacacc aggcggcctt cccggatccc tgagcgggtc 180
tccggctcca actccggcaa caccgctacc ctgaccatct cccgggtgga ggccggcgac 240
gaggccgact actactgcca ggtgtgggac tccaggcggg tgttcggcgg aggaacaaag 300
ctgaccgtgc tggggcagcc taaggccgct ccttccgtga ccctgttccc tccttcctcc 360
gaggaactgc aggccaacaa ggccaccctg gtgtgcctga tctccgactt ctaccctggc 420
gccgtgaccg tggcttgga ggccgactcc tcccctgtga aggcctggcg ggagacaacc 480
accccttcca agcagtccaa caacaagtac gccgcctcct cctacctgtc cctgaccctc 540
gagcagtgga agtcccacaa gtcctacagc tgccagggtga cccacgaggg ctccaccgtg 600
gaaaagaccg tggcccctac cgagtcctcc tga 633

<210> 218
<211> 1371
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 218
caggtgcagc tgctggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg 60
tcctgcgccg cctccggctt ctccttcggc gactactgga tgcctgggt ggcgcaggct 120
cctggcaagg gcctggagtg ggtggccgac atcaagcctg acggcagcga caaggactac 180
gtggactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatgt cctccctgcg gggcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
gtggtggtgg ccccttccca gcctcctaac atccaccctg agtacttcca gaactggggc 360
cagggcacc cgggtgatcgt gtcctccgcc tccaccaagg gcccttccgt gttccctctg 420
gccccctcct ccaagtccac ctccggcggc accgccgctc tgggctgcct ggtgaaggac 480
tacttccttg agcctgtgac cgtgtcctgg aactctggcg ccctgaccag cggagtgcac 540
accttccttg ccgtgctgca gtcctccggc ctgtactccc tgcctccgt ggtgaccgtg 600
ccttcctcct ccctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac 660
accaaggtgg acaagcgggt gtcctgcgac aagaccacaa cctgccctcc ctgccctgcc 720

ES 2 619 943 T3

	cctgagctgc	tgggcggacc	ctccgtgttc	ctgttccttc	ctaagcctaa	ggacaccctg	780
5	atgatctccc	ggaccctga	ggtgacctgt	gtggtggtgg	acgtgtccca	cgaggatcct	840
	gaggtgaagt	tcaattggta	cgtggacggc	gtggaggtgc	acaacgctaa	gaccaagcct	900
	cgggaggaac	agtacaactc	cacctaccgg	gtggtgtctg	tgctgaccgt	gctgcaccag	960
10	gactggctga	acggcaagga	atacaagtgc	aaggtctcca	acaaggccct	gcccgtctcc	1020
	atcgaaaaga	ccatctccaa	ggccaagggc	cagcctcgcg	agcctcaggt	gtacaccctg	1080
15	ccccccagcc	gggaggaaat	gaccaagaac	caggtgtccc	tgacctgtct	ggtgaagggc	1140
	ttctaccctt	ccgatatcgc	cgtggagtgg	gagtccaacg	gccagcctga	gaacaactac	1200
	aagaccaccc	ctcctgtgct	ggactccgac	ggctccttct	tcctgtactc	caagctgacc	1260
20	gtggacaagt	cccgttgga	gcagggcaac	gtgttctcct	gctccgtgat	gcacgaggcc	1320
	ctgcacaacc	actacacca	gaagtccctg	tccctgagcc	ctggcaagtg	a	1371
25	<210>	219					
	<211>	1428					
	<212>	ADN					
	<213>	Homo Sapiens					
30	<400>	219					
	atgggctggg	cctgcatcat	cctgtttctg	gtggccaccg	ccaccggcgt	gcactcccag	60
	gtgcagctgc	tggagtctgg	cggcggactg	gtgcagcctg	gcggctccct	gcggctgtcc	120
35	tgcgccgcct	ccggcttctc	cttcggcgac	tactggatgt	cctgggtgcg	gcaggctcct	180
	ggcaagggcc	tggagtgggt	ggccgacatc	aagcctgacg	gcagcgacaa	ggactacgtg	240
40	gactccgtga	agggccgggt	caccatctcc	cgggacaacg	ccaagaactc	cctgtacctg	300
	cagatgtcct	ccctgcgggg	cgaggacacc	gccgtgtact	actgcgccag	agactacgtg	360
	gtggtggccc	cttcccagcc	tcctaacatc	caccctgagt	acttccagaa	ctggggccag	420
45	ggcaccctgg	tgatcgtgtc	ctccgcctcc	accaagggcc	cttccgtgtt	ccctctggcc	480
	ccctcctcca	agtccacctc	cggcggcacc	gccgctctgg	gctgcctggg	gaaggactac	540
50	ttccctgagc	ctgtgaccgt	gtcctggaac	tctggcgccc	tgaccagcgg	agtgcacacc	600
	ttccctgccc	tgctgcagtc	ctccggcctg	tactccctgt	cctccgtggg	gaccgtgcct	660
	tcctcctccc	tgggcaccca	gacctacatc	tgcaacgtga	accacaagcc	ttccaacacc	720
55	aaggtggaca	agcgggtgtc	ctgcgacaag	accacacact	gccctccctg	ccctgcccct	780
	gagctgctgg	gcggaccctc	cgtgttcctg	ttccctccta	agcctaagga	caccctgatg	840
60	atctcccgga	cccctgaggt	gacctgtgtg	gtggtggacg	tgtcccacga	ggatcctgag	900
	gtgaagttca	attggtacgt	ggacggcgtg	gaggtgcaca	acgctaagac	caagcctcgg	960
	gaggaacagt	acaactccac	ctaccgggtg	gtgtctgtgc	tgaccgtgct	gcaccaggac	1020
65	tggctgaacg	gcaaggaata	caagtgcaag	gtctccaaca	aggccctgcc	cgctcccatc	1080
	gaaaagacca	tctccaaggc	caagggccag	cctcgcgagc	ctcaggtgta	caccctgccc	1140

ES 2 619 943 T3

	cccagccggg aggaaatgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt gaagggcttc	1200
	tacccttccg atatcgccgt ggagtgggag tccaacggcc agcctgagaa caactacaag	1260
5	accaccctc ctgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tgtactccaa gctgaccgtg	1320
	gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg	1380
10	cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc ctgagccctg gcaagtga	1428
	<210> 220	
	<211> 57	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido	
20	<400> 220	
	atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcc	57
	<210> 221	
25	<211> 75	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 221	
30	caggtgcagc tgctggagtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggctc cctgcggctg	60
	tcctgcgccg cctcc	75
	<210> 222	
35	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
40	<400> 222	
	ggcttctcct tcggcgacta ctggatgtcc	30
	<210> 223	
45	<211> 42	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 223	
50	tgggtgcggc aggctcctgg caagggcctg gagtgggtgg cc	42
	<210> 224	
	<211> 51	
55	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
	<400> 224	
60	gacatcaagc ctgacggcag cgacaaggac tacgtggact ccgtgaaggg c	51
	<210> 225	
	<211> 96	
	<212> ADN	
65	<213> Homo Sapiens	
	<400> 225	
	cggttcacca tctcccgga caacgccaag aactccctgt acctgcagat gtcctcctg	60

ES 2 619 943 T3

cggggcgagg acaccgccgt gtactactgc gccaga 96
 5 <210> 226
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 10 <400> 226
 gactacgtgg tgggtggcccc ttcccagcct cctaacaatcc accctgagta cttccagaac 60
 15 <210> 227
 <211> 282
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 20 <400> 227
 ctatgtgctg actcagccac cctcagtgtc agtggcccca ggagagacgg ccagcattcc 60
 tgtgggggaa acaacattgg aactaagagt gtccactggg accagcagag gccaggccag 120
 gcccctctac tggtcctcta tcatgacacc aggcgccct caaggattcc tgagcgattc 180
 25 tctgggtcca actctggaaa cacggccacc ctgaccatca gcaggggtcga agccgggggat 240
 gaggccgact attactgtca ggtgtgggat agtcgaaggg tg 282
 30
 <210> 228
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 35 <400> 228
 Leu Cys Ala Asp Ser Ala Thr Leu Ser Val Ser Gly Pro Arg Arg Asp
 1 5 10 15
 40 Gly Gln His Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
 20 25 30
 45 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Leu Tyr His
 35 40 45
 50 Asp Thr Arg Arg Pro Ser Arg Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn
 50 55 60
 55 Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp
 65 70 75 80
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Arg Arg Val
 85 90
 60
 <210> 229
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 65 <400> 229
 caggtgcagc tggttgagtc aggggggaggc ttggtccagc cggggggggtc cctgagactc 60

ES 2 619 943 T3

tcctgtgcag cctctggatt cagctttggc gactattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
 5 ccaggggaagg gcctggagtg ggtggccgac ataaagccag atggcagtga caaagactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaata gacgcctgag aggcgaagac acggctgtct attattgtgc gagagactat 300
 10 gtcgtcgtcg caccatctca acccccaaac attcaccctg aatacttcca gaac 354

<210> 230
 <211> 118
 15 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens
 <400> 230

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

<210> 231
 <211> 1356
 <212> ADN
 55 <213> Homo Sapiens
 <400> 231

gaggtacagc tggaggagtc tggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 60 acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggatactact ggagttggat ccgccaggcc 120
 ccaggggaagg gactggagtg gattggggaa atcgatcata gtggaaccac caactacaac 180
 ccgtccctca agagtcgggt caccatatca gtagagacat ccaagaacca gttctccctg 240
 65 aggctgagct ctgtgaccgc cgcggactcg gctgtctatt actgtgagag cagtggatat 300
 tgttctcatg gtttatgccc ccaagaggac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

ES 2 619 943 T3

tcagcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
 5 ggggggcacag cggccctggg ctgcctgggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
 tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 600
 10 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660
 cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 780
 15 cctgagggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
 tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900
 20 aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
 aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa gccgtcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1080
 25 gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200
 30 gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtctc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaatga 1356
 35

<210> 232
 <211> 451
 <212> PRT
 40 <213> Homo Sapiens

<400> 232
 45 Glu Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 50 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 55 Gly Glu Ile Asp His Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 60 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 65 Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Ser Gly Tyr Cys Ser His Gly Leu Cys Pro Gln Glu Asp Trp Gly

ES 2 619 943 T3

	100	105	110
5	Gln Gly Thr 115 Leu Val Thr Val Ser 120 Ser Ala Ser Thr Lys 125 Gly Pro Ser		
10	Val Phe 130 Pro Leu Ala Pro Ser 135 Ser Lys Ser Thr Ser 140 Gly Gly Thr Ala		
15	Ala 145 Leu Gly Cys Leu Val 150 Lys Asp Tyr Phe Pro 155 Glu Pro Val Thr Val 160		
20	Ser Trp Asn Ser Gly 165 Ala Leu Thr Ser Gly 170 Val His Thr Phe Pro 175 Ala		
25	Val Leu Gln Ser 180 Ser Gly Leu Tyr Ser 185 Leu Ser Ser Val Val 190 Thr Val		
30	Pro Ser Ser 195 Ser Leu Gly Thr Gln 200 Thr Tyr Ile Cys Asn 205 Val Asn His		
35	Lys Pro 210 Ser Asn Thr Lys Val 215 Asp Lys Arg Val Glu 220 Pro Lys Ser Cys		
40	Asp 225 Lys Thr His Thr Cys 230 Pro Pro Cys Pro Ala 235 Pro Glu Leu Leu Gly 240		
45	Gly Pro Ser Val Phe 245 Leu Phe Pro Pro Lys 250 Pro Lys Asp Thr Leu Met 255		
50	Ile Ser Arg Thr 260 Pro Glu Val Thr Cys 265 Val Val Val Asp Val 270 Ser His		
55	Glu Asp Pro 275 Glu Val Lys Phe Asn 280 Trp Tyr Val Asp Gly 285 Val Glu Val		
60	His Asn 290 Ala Lys Thr Lys Pro 295 Arg Glu Glu Gln Tyr 300 Asn Ser Thr Tyr		
65	Arg 305 Val Val Ser Val Leu 310 Thr Val Leu His Gln 315 Asp Trp Leu Asn Gly 320		
70	Lys Glu Tyr Lys Cys 325 Lys Val Ser Asn Lys 330 Ala Val Pro Ala Pro 335 Ile		
75	Glu Lys Thr Ile 340 Ser Lys Ala Lys Gly 345 Gln Pro Arg Glu Pro 350 Gln Val		
80	Tyr Thr 355 Leu Pro Pro Ser Arg Glu 360 Glu Met Thr Lys Asn 365 Gln Val Ser		
85	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		

ES 2 619 943 T3

	370	375	380	
5	Trp 385	Glu Ser Asn Gly Gln 390	Pro Glu Asn Asn Tyr 395	Lys Thr Thr Pro Pro 400
10	Val Leu Asp Ser	Asp 405	Gly Ser Phe Phe Leu 410	Tyr Ser Lys Leu Thr Val 415
15	Asp Lys Ser	Arg 420	Trp Gln Gln Gly Asn 425	Val Phe Ser Cys Ser 430
20	His Glu	Ala 435	Leu His Asn His Tyr 440	Thr Gln Lys Ser Leu 445
25	Pro Gly Lys	450		
30	<210> 233 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens			
35	<400> 233 ggttcgctta ttggggccaa			20
40	<210> 234 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens			
45	<400> 234 cggtgtcttc ggggtctcagg			20
50	<210> 235 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens			
55	<400> 235 ggagggcagt gtagtctgag			20
60	<210> 236 <211> 29 <212> ADN <213> Homo Sapiens			
65	<400> 236 cctctacaaa tgtggtatgg ctgattatg			29
70	<210> 237 <211> 20 <212> ADN <213> Homo Sapiens			
75	<400> 237 gggaacggtg cattggaacg			20

ES 2 619 943 T3

```

5      <210> 238
      <211> 98
      <212> ADN
      <213> Homo Sapiens

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (78)..(78)
10     <223> H = A o C o T

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (79)..(79)
15     <223> R = A o G

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (81)..(81)
20     <223> Y = C o T

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (82)..(82)
25     <223> S = C o G

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (83)..(83)
30     <223> W = A o T

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (85)..(85)
35     <223> H = A o C o T

      <220>
      <221> misc_feature
      <222> (90)..(90)
40     <223> B = C o G o T

      <400> 238
      cccaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct      60
45     acaggtgtcc actccgahrt yswghtgacb cagtctcc      98

      <210> 239
      <211> 39
50     <212> ADN
      <213> Homo Sapiens

      <400> 239
      cccgaattct catgaagatt ctgtaggggc cactgtctt      39
55

      <210> 240
      <211> 20
      <212> ADN
60     <213> Homo Sapiens

      <400> 240
      acgccgtcca cgtaccaatt      20
65

      <210> 241
      <211> 20
      <212> ADN

```

	<213> Homo Sapiens	
5	<400> 241 aagcccttca ccagacaggt	20
	<210> 242 <211> 18 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
10	<400> 242 tggtggacgt gtcccacg	18
15	<210> 243 <211> 18 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
20	<400> 243 ggaagggccc ttggtgga	18
25	<210> 244 <211> 18 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
30	<400> 244 accgtggccg ctccttcc	18
35	<210> 245 <211> 18 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
40	<400> 245 tgcagggcgt tgtccacc	18
45	<210> 246 <211> 18 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
50	<400> 246 aggccgctcc ctccgtga	18
55	<210> 247 <211> 19 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
60	<400> 247 ttcacagggg aggagtcag	19
65	<210> 248 <211> 645 <212> ADN <213> Homo Sapiens	
	<400> 248 tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcggtgtccc caggacagac ggccaggatc	60

ES 2 619 943 T3

acctgctctg gagatgcatt gccaaagcaa tatacttatt ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgggtggtgat ctataaagac agtgagaggc cctcagggat ccctgagcga 180
5 ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acggtgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240
gacgaggctg actattattg tcaatcagca gacagcagtg gtacttccct ggtgttcggc 300
10 ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtac 420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
15 gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 600
20 gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatctt catag 645

<210> 249
<211> 214
<212> PRT
25 <213> Homo Sapiens
<400> 249

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
30 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Gln Tyr Thr
35 20 25 30

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

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
45 50 55 60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Val Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
50 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Ser
55 85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
60 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
65 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
70 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
75 145 150 155 160

ES 2 619 943 T3

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

5 Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser
180 185 190

10 Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Ser Ser
210

15

<210> 250
<211> 1362
<212> ADN
20 <213> Homo Sapiens

<400> 250
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

25 tcctgttcag cctctggttt cacctttagt agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtcgccaac ataatacaag atggaagtga gaaatactat 180

gcggaactctg tgaagggccg gctcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactatat 240

30 ctgcagatga acagcctgag agtcgacgac acggctgtgt attattgtgc gagaggatat 300

gaggggtgta gtgcaaccag gtgctacctg tactactttg actattgggg cccggggacc 360

35 ctggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggaccctcc 420

tccaagagca cctctggggg cacagcgggc ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc 480

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

40 gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg 660

45 gacaagagag ttgagcccaa atctggtccc ccatgcccac ctgcccagc acctgaactc 720

ctggggggac cgtcagtcct cctgttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccttg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

50 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagg gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

55 aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccggtccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 1140

60 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg aggacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

65 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ctgggtaaat ga 1362

ES 2 619 943 T3

<210> 251
 <211> 453
 <212> PRT
 5 <213> Homo Sapiens
 <400> 251
 10 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 20 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 25 Ala Asn Ile Ile Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 30 Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 35 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 40 Ala Arg Gly Tyr Glu Gly Cys Ser Ala Thr Arg Cys Tyr Leu Tyr Tyr
 100 105 110
 45 Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 50 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
 130 135 140
 55 Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 60 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 65 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 70 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 195 200 205
 75 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 80 Glu Pro Lys Ser Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

ES 2 619 943 T3

	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
		245 250 255
5	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
		260 265 270
10	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
		275 280 285
15	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
		290 295 300
20	Thr Tyr Arg Val Val Arg Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
		305 310 315 320
25	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
		325 330 335
30	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
		340 345 350
35	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln	
		355 360 365
40	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
		370 375 380
45	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr	
		385 390 395 400
50	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
		405 410 415
55	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
		420 425 430
60	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
		435 440 445
65	Leu Ser Leu Gly Lys	
		450
70	<210> 252	
	<211> 75	
	<212> ADN	
	<213> Homo Sapiens	
75	<400> 252	
	caggtgcagc tgttggagtc agggggaggc ttggtccagc cggggggggtc cctgagactc	60
80	tcctgtgcag cctct	75
85	<210> 253	

ES 2 619 943 T3

	<211>	30		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
5	<400>	253		
		ggattcagct ttggcgacta ttggatgagt		30
10	<210>	254		
	<211>	18		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
15	<400>	254		
		tgggtccgcc aggctcca		18
20	<210>	255		
	<211>	75		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
25	<400>	255		
		gggaagggcc tggagtgggt ggccgacata aagccagatg gcagtgacaa agactatgtg		60
		gactctgtga agggc		75
30	<210>	256		
	<211>	96		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
35	<400>	256		
		cgattcacca tctccagaga caacgccaag aactcactgt atctgcaaat gagcagcctg		60
		cgaggcgaag acacggctgt ctattattgt gcgaga		96
40	<210>	257		
	<211>	60		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
45	<400>	257		
		gactatgtcg tcgtcgcacc atctcaaccc ccaaacattc accctgaata cttccagaac		60
50	<210>	258		
	<211>	63		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
55	<400>	258		
		ctatgtgctg actcagccac cctcagtgtc agtggcccca ggagagacgg ccagcattcc		60
		tgt		63
60	<210>	259		
	<211>	33		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
65	<400>	259		
		gggggaaaca acattggaac taagagtgtc cac		33

ES 2 619 943 T3

	<210>	260		
	<211>	45		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
5	<400>	260		
		tggtaccagc agaggccagg ccaggcccct ctactgggtcc tctat		45
10	<210>	261		
	<211>	21		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
15	<400>	261		
		catgacacca ggcggccctc a		21
20	<210>	262		
	<211>	99		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
25	<400>	262		
		tcaaggattc ctgagcgatt ctctgggtcc aactctggaa acacggccac cctgaccatc		60
		agcaggggtcg aagccgggga tgaggccgac tattactgt		99
30	<210>	263		
	<211>	24		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
35	<400>	263		
		caggtgtggg atagtcgaag ggtg		24
40	<210>	264		
	<211>	97		
	<212>	ADN		
	<213>	Homo Sapiens		
45	<220>			
	<221>	misc_feature		
	<222>	(76)..(76)		
	<223>	S = C O G		
50	<220>			
	<221>	misc_feature		
	<222>	(81)..(81)		
	<223>	R = A O G		
55	<220>			
	<221>	misc_feature		
	<222>	(88)..(88)		
	<223>	B = C O G O T		
60	<220>			
	<221>	misc_feature		
	<222>	(89)..(89)		
	<223>	W = A O T		
65	<220>			
	<221>	misc_feature		
	<222>	(91)..(91)		
	<223>	S = C O G		

ES 2 619 943 T3

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (96)..(96)
5 <223> D = A O G O T

<400> 264
cccaagcttg ccgccaccat gggatggagc tgtatcatcc tcttcttggt agcaacagct 60
10 acaggtgtcc actccsaggt rcagctgbwg sagtcdg 97

<210> 265
<211> 40
15 <212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 265
cccgaattct catttaccg gagacagga gaggtcttct 40
20

```

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo humano aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la enterotoxina B estafilocócica, con una constante de disociación (K_D) inferior a 3×10^{-10} M, en el que la CDR1 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 144, la CDR2 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 146, y la CDR3 de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 148; y en el que, además, la CDR1 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 136, la CDR2 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 138, y la CDR3 de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 140, o en el que el dominio variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 230, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 228, o en el que la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 216 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC N.º ID: 214.
2. Polinucleótido que codifica un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 1.
3. Composición que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.
4. Vector que comprende la secuencia del polinucleótido según la reivindicación 2.
5. Célula que expresa un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 1.
6. Célula, según la reivindicación 5, en la que la célula es un hibridoma.
7. Procedimiento de producción de un anticuerpo, o de un fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 1, que comprende cultivar una célula hospedadora en condiciones adecuadas para producir el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y recuperar, del cultivo celular, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.
8. Anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto, o para la neutralización de la enterotoxina B estafilocócica en un sujeto.
9. Anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso, según la reivindicación 8, en el que el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, neutraliza la enterotoxina B estafilocócica.
10. Anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso, según la reivindicación 8 o 9, en el que el sujeto es un mamífero.
11. Anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso, según la reivindicación 10, en el que el mamífero es un ser humano.

1	11	21	31	41	51
esqpdpkpde lhksskftgl menmkvlydd nhvsainvks idqflyfdli ysikdtklgn					
esqpdpkpde lhksskftgl menmkvlydd nhvsainvks idqflyfdli ysikdtklgn					
61	71	81	91	101	111
ydnvrvefkn kdladkykdk ydvfganyy yqcyfskktn dinshqtdkr ktcmyggvte					
ydnvrvefkn kdladkykdk ydvfganyy yqcyfskktn dinshqtdkr ktcmyggvte					
121	131	141	151	161	171
hngnqldkyr sitvrvfedg knllsfvdt nkkkvtaqel dyltrhylvk nkklyefnns					
hngnqldkyr sitvrvfedg knllsfvdt nkkkvtaqel dyltrhylvk nkklyefnns					
181	191	201	211	221	231
pyetgyikfi enensfwydm mpapgdkfdg skylmmyndn kmvdskdvki evylttkkk					
pyetgyikfi enensfwydm mpapgdkfdg skylmmyndn kmvdskdvki evylttkkk					

SEB

Vacuna basada en muteína de la SEB

Epítomos de unión a la IVIG

Enlaces H de unión a TCR

Contactos de Van der Waals de unión a TCR

Figura 1

Figura 2A

Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena ligera del 154G12 (SEC N.º ID: 133)

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTGCACT
CCCTATGTGCTGAGTCAGCCACCCTCAGTGTCAGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCA
GCATTCCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAGAGTGTCCACTGGTACCAGC
AGAGGCCAGGCCAGGCCCTCTACTGGTCTCTATCATGAGACCAGGCCGGCCO
TCAAGGATTCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGAAACACGGCCACCCTGA
CCATCAGCAGGGTCCGAAGCCGGGATGAGGCCGACTATTAAGTGTCAAGGTGTGG
GATAGTCGAAGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCC
CAAGGCGGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCC
AACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA
GTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACA
CCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACG
CCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGG
AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATCTTCATGA

Figura 2B

Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del 154G12 (SEC N.º ID: 134)

MGWSCILFLVATATGVHSLCADSATLSVSGPRRDGQHSCGGNNIGTKSVHWYQQR
PGQAPLLVLYHDTRRPSRIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSRRV
FGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS
PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
SS*

Figura 2C

Secuencia de nucleótidos correspondiente a la cadena pesada del 154G12 (SEC N.º ID: 141)

```

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACT
CCAGGTGCAGCTGTGGAGTCAGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCGGGGGGGTCCC
TGAGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTACGCTTTGGCCGACTATTGGATGAGT
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGCAGTGGGTGGCCGACATAAAGC
CAGATGGCAGTGACAAAGACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCAT
CTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCTGCGAGG
CGAAGACACGGCTGCTATTATTGTGGAGAGACTATGTCTGTGGTCCGACCAT
CTCAACCCCCAAACATTACCCCTGAATACTTCCAGAACTGGGGCCAGGGCACC
CTGGTCATCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGAGCTGTGACAAAACCT
CACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCTAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT
ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCAT
CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC
CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC
TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

```

Figura 2D

Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del 154G12 (SEC N.º ID: 142)

MGWSCILFLVATATGVHSQVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFGDYWMSW
 VRQAPGKGLEWVADIKPDGSDKDYVDSVKGRFTSRDPAKNSLYLOMSSLRGEDT
 AVYYCARDYVVVAPSOPPNHREYFQNWGQGLVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
 GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
 GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
 RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

Figura 3A

Secuencias de nucleótidos correspondientes a la cadena ligera del 154G12

FWR1: (SEC N.º ID: 258)

CTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAGTGGCCCCAGGAGAGACGGCCAG
CATTCCTGT

CRD1: (SEC N.º ID: 259)

GGGGGAAACAACATTGGAACTAAGAGTGTCCAC

FWR2: (SEC N.º ID: 260)

TGGTACCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTCTACTGGTCCTCTAT

CDR2: (SEC N.º ID: 261)

CATGACACCAGGCGGCCCTCA

FWR3: (SEC N.º ID: 262)

TCAAGGATTCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGAAACACGGCCACCCTGA
CCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGT

CDR3: (SEC N.º ID: 263)

CAGGTGTGGGATAGTCGAAGGGTG

Figura 3B

Secuencias de aminoácidos de la cadena ligera del 154G12

FWR1:

LCADSATLSVSGPRRDGQHSC (SEC N.º ID: 135)

CDR1:

GGNNIGTKSVH (SEC N.º ID: 136)

FWR2:

WYQQRPGQAPLLVLY (SEC N.º ID: 137)

CDR2:

HDTRRPS (SEC N.º ID: 138)

FWR3:

RIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC (SEC N.º ID: 139)

CDR3:

QVWDSRRV (SEC N.º ID: 140)

Figura 3C

Secuencias de nucleótidos correspondientes a la cadena pesada del 154G12

FWR1: (SEC N.º ID: 252)

CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCAGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCGGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCT

CDR1: (SEC N.º ID: 253)

GGATTCAGCTTTGGCGACTATTGGATGAGT

FWR2: (SEC N.º ID: 254)

TGGGTCCGCCAGGCTCCA

CDR2: (SEC N.º ID: 255)

GGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGACATAAAGCCAGATGGCAGTGACAAAGA
CTATGTGGACTCTGTGAAGGGC

FWR3: (SEC N.º ID: 256)

CGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAGC
AGCCTGCGAGGCGAAGACACGGCTGTCTATTATTGTGCGAGA

CDR3: (SEC N.º ID: 257)

GACTATGTCGTCGTCGACCATCTCAACCCCCAAACATTACCCCTGAATACTTCC
AGAAC

Figura 3D

Secuencias de aminoácidos de la cadena pesada del 154G12

FWR1:

QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEC N.º ID: 143)

CDR1:

GFSFGDYWMS (SEC N.º ID: 144)

FWR2:

WVRQAPGKGLEWVA (SEC N.º ID: 145)

CDR2:

DIKPDGSDKDYVDSVKG (SEC N.º ID: 146)

FWR3:

RFTISRDNAKNSLYLQMSSLRGEDTAVYYCAR (SEC N.º ID: 147)

CDR3:

DYVVVAPSQPPNIHPEYFQN (SEC N.º ID: 148)

Figura 4A

Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena ligera del 154G12 (SEC N.º ID: 205)

```

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGCACT
CCGTGTGGCGGAGTCCGGCCACCGTGTCCGTGTCCGGCCCTCGGAGGGACCGGCA
GCACTCCGTGCGGCGGCAACAACATCGGCACCAAGTCCGTGCACTGGTATCAG
CAGCGGCGCTGGACAGGCGCCCTCTGCTGGTGGTGTACCAAGACACCAGGCGGCC
TTCCCGGATCCCTGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACCTCCGGCAACACCGCTACCCCTG
ACCATCTCCCGGGTGGAGGCGGCGAGGAGGCGGACTACTAETGCCAGGTGTGG
GACTCCAGGCGGGTCTTCGGCGGAGGAACAAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCC
TAAGGCCGCTCCTTCCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCCTCCGAGGAAGTGCAGGCC
AACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCTCCGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCG
TGGCTTGGAAGGCCGACTCCTCCCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAGACAACCACCC
CTTCCAAGCAGTCCAACAACAAGTACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCCCTGACCCC
TGAGCAGTGGAAGTCCCACAAGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCTC
CACCGTGGAAGAACCGTGGCCCCTACCGAGTCCTCCTGA
    
```

Figura 4B

Secuencia de nucleótidos con codones optimizados correspondiente a la cadena pesada del 154G12 (SEC N.º ID: 219)

```

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGCACT
CCAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGCGGGCGGACTGGTGCAGGCTGGCGGGCTCCCT
GCGGCTGTCTGCGCCGCTCCGGGCTTCTCTTGGCGACTACTGGATGTCCT
GGGTGGGCGAGGCTCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCGACATCAAGCCT
GACGGCGAGCGACAAGGACTACGTGGACTCCGTGAAGGGCGGGTTCACCATCT
CCCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGTCCTCCCTGGGGGGCG
AGGACACCGCGGTGTACTACTGGGGCAGAGACTACCTGGTGGTGGCCCCCTTCC
CAGCCTCCTAACATCCACCCTGAGTACTTCCAGAACTGGGGGCCAGGGCACCT
GGTGATCGTGTCTCTCCGCCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCT
CCTCCAAGTCCACCTCCGGCGGCACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA
CTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCAGCGGAGTG
CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCTCCGTGGT
GACCGTGCCTTCCCTCCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC
AAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGTCTGCGACAAGACCCACACC
TGCCCTCCCTGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTCTGTTCCC
TCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGACCTGTGTG
GTGGTGGACGTGTCCACGAGGATCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCACAACGCTAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTACAACCTCC
ACCTACCGGGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA
AGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCCATCGAAAAGA
CCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTGTACACCCTGCCCCC
CAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGG
CTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAAC
AACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTGTACTC
CAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAAGTCCCTGTCCCTGAGCC
CTGGCAAGTGA

```

Figura 5A

Secuencias de nucleótidos con codones optimizados correspondientes a la cadena ligera del 154G12

FWR1:

CTGTGCGCCGACTCCGCCACCCTGTCCGTGTCCGGCCCTCGGAGGGACGGCCAGC
ACTCCTGC (SEC N.º ID: 207)

CDR1:

GGCGGCAACAACATCGGCACCAAGTCCGTGCAC (SEC N.º ID: 208)

FWR2:

TGGTATCAGCAGCGGCCTGGACAGGCCCTCTGCTGGTGCTGTAC (SEC N.º ID: 209)

CDR2:

CACGACACCAGGCGGCCTTCC (SEC N.º ID: 210)

FWR3:

CGGATCCCTGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACTCCGGCAACACCGCTACCCTGACCA
TCTCCCGGGTGGAGGCCGGCGACGAGGCCGACTACTACTGC (SEC N.º ID: 211)

CDR3:

CAGGTGTGGGACTCCAGGCGGGTG (SEC N.º ID: 212)

Figura 5b

Secuencias de nucleótidos con codones optimizados correspondientes a la cadena pesada del 154G12

FWR1:

CAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTG
CGGCTGTCCTGCGCCGCCTCC (SEC N.º ID: 221)

CDR1:

GGCTTCTCCTTCGGCGACTACTGGATGTCC (SEC N.º ID: 222)

FWR2:

TGGGTGCGGCAGGCTCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCC (SEC N.º ID: 223)

CDR2:

GACATCAAGCCTGACGGCAGCGACAAGGACTACGTGGACTCCGTGAAGGGC
(SEC N.º ID: 224)

FWR3:

CGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGTCCT
CCCTGCGGGGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGA (SEC N.º ID: 225)

CDR3:

GACTACGTGGTGGTGGCCCCTTCCCAGCCTCCTAACATCCACCCTGAGTACTTCC
AGAAC (SEC N.º ID: 226)

Figura 6

