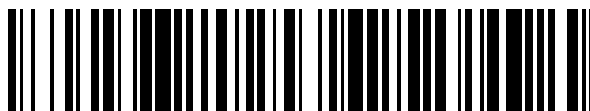


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 684**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

**C07K 16/18** (2006.01)

**C07K 16/22** (2006.01)

**C12N 15/63** (2006.01)

**C07K 14/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 10014372 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2295448**

54 Título: **Agentes de unión a esclerostina**

30 Prioridad:

**03.05.2005 US 677583 P**

**24.02.2006 US 776847 P**

**13.03.2006 US 782244 P**

**17.04.2006 US 792645 P**

**25.04.2006 US 410540**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2017**

73 Titular/es:

**AMGEN, INC. (100.0%)**  
**One Amgen Center Drive Naukstio 27/4-A**  
**Thousands Oaks, CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**LU, HSIENG SEN;**  
**PASZTY, CHRISTOPHER;**  
**ROBINSON, MARTYN KIM;**  
**HENRY, ALISTAIR JAMES;**  
**HOFFMANN, KELLY SUE;**  
**LATHAM, JOHN;**  
**LAWSON, ALASTAIR;**  
**WINKLER, DAVID y**  
**WINTERS, AARON GEORGE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 620 684 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

Agentes de unión a esclerostina

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a epítomos de proteína esclerostina humana y agentes de unión (tales como anticuerpos) capaces de unirse a esclerostina o fragmentos de la misma.

## 10 Antecedentes de la invención

Durante la vida de un individuo suceden dos o tres fases de cambios distintas en la masa ósea (véase Riggs, West J. Med. 154: 63-77 (1991)). La primera fase se produce tanto en hombres como en mujeres y continúa hasta la consecución de una masa de hueso máxima. Esta primera fase se consigue mediante crecimiento lineal de las placas de crecimiento endocondriales y crecimiento radial debido a una tasa de aposición periosteal. La segunda fase comienza aproximadamente a los 30 años para el hueso trabecular (huesos planos tales como las vértebras y la pelvis) y aproximadamente a los 40 años para hueso cortical (por ejemplo, huesos largos hallados en las extremidades) y continúa hasta la vejez. Esta fase se caracteriza por pérdida de hueso lenta y se produce tanto en hombres como en mujeres. En mujeres, también se produce una tercera fase de pérdida de hueso, más probablemente debido a deficiencias de estrógenos posmenopáusicas. Durante esta fase solamente, las mujeres pueden perder una masa de hueso adicional del hueso cortical y del compartimento trabecular (véase, Riggs, mencionado anteriormente).

La pérdida de contenido mineral óseo puede estar provocada por una amplia diversidad de afecciones y puede dar como resultado problemas médicos significativos. Por ejemplo, la osteoporosis es una enfermedad debilitante en seres humanos y está caracterizada por reducciones notables de la masa ósea esquelética y densidad mineral, deterioro estructural del hueso, incluyendo degradación de la microarquitectura del hueso y aumentos correspondientes de la fragilidad ósea (es decir, reducciones de la fuerza ósea), y susceptibilidad a fractura en individuos aquejados. La osteoporosis en seres humanos está generalmente precedida de osteopenia clínica (densidad mineral ósea que es mayor de una desviación típica pero menor de 2,5 desviaciones típicas por debajo del valor medio para hueso adulto joven), una afección hallada en aproximadamente 25 millones de personas en los Estados Unidos. Se ha diagnosticado a otros 7-8 millones de pacientes en Estados Unidos con osteoporosis clínica (definida como contenido mineral óseo mayor de 2,5 desviaciones típicas por debajo de la del hueso de adulto joven maduro). La frecuencia de osteoporosis en la población humana aumenta con la edad. Entre los caucásicos, la osteoporosis es predominante en mujeres quienes, en los Estados Unidos, comprenden el 80% del grupo de pacientes con osteoporosis. La fragilidad aumentada y susceptibilidad a fractura del hueso esquelético en los ancianos está agravada por el mayor riesgo de caídas accidentales en esta población. Las fracturas de caderas, muñecas y vértebras están entre las lesiones más habituales asociadas con la osteoporosis. Las fracturas de cadera en particular son extremadamente incómodas y caras para el paciente, y para las mujeres se correlacionan con altas tasas de mortalidad y morbilidad.

Aunque la osteoporosis se ha considerado como un aumento en el riesgo de fractura debido a la reducción de la masa ósea, pocos de los tratamientos actualmente disponibles para trastornos esqueléticos pueden aumentar la densidad ósea de los adultos, y la mayoría de los tratamientos disponibles en la actualidad actúa principalmente inhibiendo adicionalmente la resorción del hueso en lugar de estimular nueva formación de hueso. El estrógeno se está prescribiendo ahora para retardar la pérdida de hueso. Sin embargo, existe cierta controversia sobre si los pacientes obtienen algún beneficio a largo plazo y si el estrógeno tiene algún efecto en pacientes de más 75 años de edad. Además, se cree que el uso de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama y endometrio. También se ha sugerido calcitonina, osteocalcina con vitamina K o altas dosis de calcio dietético, con o sin vitamina D, para mujeres posmenopáusicas. Las altas dosis de calcio, sin embargo, tienen con frecuencia efectos secundarios gastrointestinales no deseados, y los niveles de calcio en suero y orina deben supervisarse continuamente (por ejemplo, Khosla y Riggs, Mayo Clin. Proc. 70: 978982, 1995).

Otros enfoques terapéuticos actuales para la osteoporosis incluyen bifosfonatos (por ejemplo, Fosamax™, Actonel™, Bonviva™, Zometa™, olpadronato, neridronato, skelid, bonefos), hormona paratiroidea, calcilíticos, calcimiméticos (por ejemplo, cinacalcet), estatinas, esteroides anabólicos, sales de lantano y estroncio y fluoruro sódico. Dichos compuestos terapéuticos, sin embargo, se asocian con frecuencia con efectos secundarios indeseables (véase Khosla y Riggs, mencionado anteriormente).

La esclerostina, el producto del gen SOST, está ausente en esclerosteosis, una enfermedad esquelética caracterizada por sobrecrecimiento del hueso y huesos densos fuertes (Brunkow *et al.*, Am. J. Hum. Genet., 68: 577-589, 2001; Balemans *et al.*, Hum. Mol. Genet., 10: 537-543, 2001). La secuencia de aminoácidos de la esclerostina humana se ha presentado en Brunkow *et al.* en la referencia anterior y se divulga en el presente documento como SEQ ID NO: 1.

Los documentos WO 2005/003158 y WO 2005/014650 desvelan anticuerpos para esclerostina.

**Breve resumen**

- Se divulgan en el presente documento composiciones y métodos que pueden usarse para aumentar al menos uno de formación de hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea, y
- 5 que puede por lo tanto usarse para tratar una amplia diversidad de afecciones en las que sea deseable un aumento de al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea. La presente invención también ofrece otras ventajas relacionadas descritas en el presente documento.
- 10 La divulgación se refiere a regiones (epítomos) de esclerostina humana reconocida por los agentes de unión desvelados en el presente documento, métodos de uso de estos epítomos y métodos de preparación de dichos epítomos.
- 15 La divulgación también se refiere a epítomos específicos de la región de esclerostina identificada como Bucle 2, y agentes de unión que se unen específicamente con esa región.
- La invención se refiere a epítomos específicos de la región de nudo de cistina de esclerostina, y anticuerpos que se unen específicamente con esa región.
- 20 La divulgación se refiere a agentes de unión, tales como anticuerpos, que se unen específicamente con esclerostina. Los agentes de unión pueden caracterizarse por su capacidad para bloquear de forma cruzada la unión de al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento con esclerostina y/o para bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento. Los anticuerpos y otros
- 25 agentes de unión también pueden caracterizarse por su patrón de unión con péptidos de esclerostina humana en un "ensayo de unión competitiva de epítomos peptídico de esclerostina humana" como se divulga en el presente documento.
- La divulgación se refiere a agentes de unión, tales como anticuerpos, que pueden aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un
- 30 mamífero.
- La divulgación se refiere a agentes de unión, tales como anticuerpos que pueden bloquear el efecto inhibitor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.
- 35 La divulgación se refiere además a construcciones polipeptídicas que comprenden dos, tres o cuatro fragmentos polipeptídicos unidos por al menos un enlace disulfuro, que representan una región central del nudo de cistina de esclerostina y anticuerpos capaces de unirse específicamente con el mismo.
- 40 La divulgación se refiere a métodos para obtener epítomos adecuados para su uso como inmunógenos para generar, en mamíferos, agentes de unión, tales como anticuerpos capaces de unirse específicamente con esclerostina; en ciertas realizaciones los agentes de unión generados son capaces de neutralizar la actividad de esclerostina *in vivo*.
- La divulgación se refiere a una composición para inducir un anticuerpo específico para esclerostina cuando la composición se administra a un animal, comprendiendo la composición un polipéptido que tiene la secuencia de
- 45 aminoácidos de SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68 o SEQ ID NO:69.
- La divulgación también se refiere a una composición para inducir un anticuerpo específico para esclerostina cuando la composición se administra a un animal, comprendiendo la composición al menos un polipéptido que consiste
- 50 esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 o SEQ ID NO:5; la composición puede comprender al menos dos o al menos tres de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5, y la composición puede comprender las cuatro de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5.
- 55 La divulgación también se refiere a una composición para inducir un anticuerpo específico para esclerostina cuando la composición se administra a un animal, comprendiendo la composición al menos un polipéptido que tiene las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 o SEQ ID NO:5, en las que SEQ ID NO:2 y 4 se unen por un enlace disulfuro en las posiciones de aminoácidos 57 y 111 en referencia a SEQ ID NO:1, y SEQ
- 60 ID NO:3 y 5 se unen por al menos uno de (a) un enlace disulfuro en las posiciones de aminoácidos 82 y 142 en referencia a SEQ ID NO:1, y (b) un enlace disulfuro en las las posiciones de aminoácidos 86 y 144 en referencia a SEQ ID NO:1; el polipéptido puede conservar la estructura terciaria de la región polipeptídica correspondiente de esclerostina humana de SEQ ID NO:1.
- La invención también se refiere al polipéptido T20,6 que consiste esencialmente en una proteína esclerostina
- 65 humana truncada en múltiples puntos de SEQ ID NO:1, en la que los aminoácidos 1-50, 65-72, 91-100, 118-137 y

150-190 de SEQ ID NO:1 están ausentes del polipéptido; este polipéptido puede obtenerse por digestión triptica de esclerostina humana, y la proteína puede aislarse por fraccionamiento de HPLC.

La invención se refiere además a la parte inmunogénica T20,6 de esclerostina humana que consiste en los aminoácidos 51-64, 73-90, 101-117 y 138-149 de SEQ ID NO:1, en la que la parte inmunogénica comprende al menos uno de:

- (a) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 57 y 111;
- (b) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 82 y 142; y
- (c) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 86 y 144;

la parte inmunogénica puede tener al menos dos de estos enlaces disulfuro; y la parte inmunogénica puede tener los tres enlaces disulfuro.

La invención se refiere además a una parte inmunogénica T20,6 de esclerostina humana que comprende los aminoácidos 57-64, 73-86, 111-117 y 138-144 de SEQ ID NO:1, en la que la parte inmunogénica comprende al menos uno de:

- (a) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 57 y 111;
- (b) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 82 y 142; y
- (c) un enlace disulfuro entre los aminoácidos 86 y 144;

la parte inmunogénica puede tener al menos dos de estos enlaces disulfuro; y la parte inmunogénica puede tener los tres enlaces disulfuro.

La divulgación se refiere además a un polipéptido que consiste esencialmente en una proteína esclerostina humana de SEQ ID NO:1 truncada en los extremos C terminal y N terminal, en el que los aminoácidos 1-85 y 112-190 de SEQ ID NO:1 están ausentes del polipéptido.

La divulgación también se refiere a una parte inmunogénica de esclerostina humana, que comprende los aminoácidos 86-111 de SEQ ID NO: 1; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos CGPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO: 6).

La divulgación se refiere además a una parte inmunogénica de esclerostina de rata, que comprende los aminoácidos 92-109 de SEQ ID NO: 98; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96). La divulgación se refiere además a una parte inmunogénica de esclerostina de rata, que comprende los aminoácidos 99-120 de SEQ ID NO: 98; la parte inmunogénica puede consistir esencialmente en los aminoácidos contiguos KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

La divulgación se refiere a un método para producir una parte inmunogénica de esclerostina humana que comprende las etapas:

- (a) tratar esclerostina humana para conseguir digestión triptica completa;
- (b) recoger la muestra de digestión triptica que tiene peso molecular promedio de 7122,0 Dalton (masa teórica 7121,5 Dalton) o tiempo de retención de aproximadamente 20,6 minutos como se determina por elución de una columna de HPLC de fase inversa con gradiente lineal de ácido trifluoroacético 0,05 % a acetonitrilo 90 % en TFA 0,05 % a un caudal de 0,2 ml/min; y
- (c) purificar la parte inmunogénica.

La divulgación se refiere a un método para generar un anticuerpo capaz de unirse específicamente con esclerostina, que comprende:

- (a) inmunizar un animal con una composición que comprende un polipéptido de SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:96 o SEQ ID NO:97;
- (b) recoger sueros del animal; y
- (c) aislar de los sueros un anticuerpo capaz de unirse específicamente con esclerostina.

La invención se también se refiere a un método no terapéutico para generar un anticuerpo capaz de unirse específicamente con esclerostina, comprendiendo el método:

- (a) inmunizar un animal con una composición que comprende polipéptido T20,6 o un derivado de T20,6;
- (b) recoger sueros del animal; y
- (c) aislar de los sueros un anticuerpo capaz de unirse específicamente con esclerostina.

La divulgación se refiere además a un método de detectar un anticuerpo antiesclerostina en una muestra biológica,



que comprende las etapas de

- (a) poner en contacto la muestra biológica con un polipéptido que consiste esencialmente en SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:96 o SEQ ID NO:97 en condiciones que permiten que se forme un complejo entre el anticuerpo y el polipéptido;
- (b) detectar la presencia o ausencia del complejo,

en el que la presencia del complejo indica que la muestra biológica contiene un anticuerpo antiesclerostina.

La divulgación también se refiere a un método para detectar un anticuerpo antiesclerostina en una muestra biológica, que comprende las etapas de

- (a) poner en contacto la muestra biológica con polipéptido T20,6 o un derivado de T20,6 en condiciones que permiten que se forme un complejo entre el anticuerpo y el polipéptido; y
- (b) detectar la presencia o ausencia del complejo,

en el que la presencia del complejo indica que la muestra biológica contiene un anticuerpo antiesclerostina.

La divulgación se refiere además a un agente de unión a esclerostina, tal como un anticuerpo que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C o Ab-D con una proteína esclerostina. También puede bloquearse de forma cruzada la unión del agente de unión a esclerostina con al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C o Ab-D. El anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico o similares.

La divulgación se refiere además a un agente de unión a esclerostina, tal como un anticuerpo, cuya unión con esclerostina se bloquea de forma cruzada por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C o Ab-D. El anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, un anticuerpo quimérico o similares.

La divulgación se refiere además a un agente de unión a esclerostina, tal como un anticuerpo aislado, que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24) con una proteína de esclerostina. El agente de unión a esclerostina también puede bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24). El anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano o un anticuerpo quimérico.

La divulgación también se refiere a un agente de unión a esclerostina, tal como un anticuerpo aislado que está bloqueado de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos 1-24 (Ab-1 a Ab-24); el anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano o un anticuerpo quimérico.

La divulgación se refiere además a un agente de unión, tal como un anticuerpo aislado que muestra un patrón de unión similar con péptidos de esclerostina humana en un "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana" al que se muestra por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C o Ab-D; el anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo humano, o un anticuerpo quimérico.

La invención se refiere además adicionalmente a un anticuerpo monoclonal de la invención reivindicado para su uso en un método para tratar un trastorno óseo asociado con al menos uno de baja formación de hueso, baja densidad mineral ósea, bajo contenido mineral óseo, baja masa ósea, baja calidad ósea y baja fuerza ósea en un sujeto mamífero comprendiendo dicho método proporcionar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad de dicho anticuerpo suficiente para aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea.

La divulgación también se refiere a un polipéptido de esclerostina aislado o fragmentos del mismo, en el que el polipéptido contiene 6 restos de cisteína conservados y los fragmentos del mismo comprenden de 7 a 14 aminoácidos de SEQ ID NO: 2; de 8 a 17 aminoácidos de SEQ ID NO: 3; de 8 a 18 restos de SEQ ID NO: 4; y de 6 a 12 restos de SEQ ID NO: 5; y el polipéptido o fragmentos del mismo se estabilizan por enlaces disulfuro entre SEQ ID NO: 2 y 4, y entre SEQ ID NO: 3 y 5; el polipéptido o fragmentos puede comprender 10-14 aminoácidos de SEQ ID NO: 2; de 14 a 17 aminoácidos de SEQ ID NO: 3; de 13 a 18 aminoácidos de SEQ ID NO: 4; y de 8 a 12 aminoácidos de SEQ ID NO: 5; y el polipéptido o fragmentos puede comprender SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 y SEQ ID NO:5.

Se proporcionan en el presente documento anticuerpos que se unen específicamente a esclerostina humana. Los

anticuerpos se caracterizan por su capacidad de bloquear de forma cruzada la unión de al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento con esclerostina humana y/o de bloquearse de forma cruzada de la unión con esclerostina humana por al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento.

- 5 También se proporciona un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo que puede aumentar al menos uno de formación del hueso, densidad mineral ósea, contenido de mineral del hueso, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero.

- 10 También se proporciona un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que puede bloquear el efecto inhibitor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células.

También se proporciona un agente de unión, tal como un anticuerpo que se une específicamente a esclerostina humana y tiene al menos una secuencia de CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360, y variantes de las mismas, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo neutraliza la esclerostina.

20 También se proporciona un agente de unión, tal como un anticuerpo, que se une específicamente a esclerostina humana y tiene al menos una secuencia de CDR seleccionada de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 y 360 y variantes de las mismas.

30 También se proporcionan regiones de esclerostina humana que son importantes para la actividad *in vivo* de la proteína.

### Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 1A) (SEQ ID NO: 23) y cadena pesada (Figura 1B) (SEQ ID NO: 27) para el anticuerpo Ab-A antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

La Figura 2 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 2A) (SEQ ID NO: 31) y cadena pesada (Figura 2B) (SEQ ID NO: 35) para el anticuerpo Ab-B antiesclerostina.

40 La Figura 3 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 3A) (SEQ ID NO: 15) y la cadena pesada (Figura 3B) (SEQ ID NO: 19) para el anticuerpo Ab-C antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

45 La Figura 4 representa las secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptidos señal escindidos) de la cadena ligera (Figura 4A) (SEQ ID NO: 7) y la cadena pesada (Figura 4B) (SEQ ID NO: 11) para el anticuerpo Ab-D antiesclerostina humana y antiesclerostina de ratón.

La Figura 5 representa la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 3 semanas de tratamiento con vehículo, PTH (1-34), Ab-A o Ab-B.

La Figura 6 muestra la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 2 semanas de tratamiento con vehículo, PTH (1-34) o Ab-C.

50 La Figura 7 representa la densidad mineral ósea en ratones medida en dos sitios esqueléticos (vértebras lumbares y metáfisis tibial) después de 3 semanas de tratamiento con vehículo o Ab-D.

La Figura 8 representa la secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal escindido) de esclerostina humana (SEQ ID NO: 1). También se representa la secuencia de nucleótidos de la región codificante de esclerostina humana que codifica la forma madura de esclerostina humana. Las ocho cistinas están numeradas C1 a C8. El nudo de cistina está formado por tres enlaces disulfuro (C1-C5; C3-C7; C4-C8). C2 y C6 también forman un enlace disulfuro, sin embargo este disulfuro no es parte del nudo de cistina.

55 La Figura 9 representa un esquema de la estructura básica de la esclerostina humana. Hay una rama N-terminal (del primer Q a C1) y una rama C-terminal (de C8 al Y terminal). Entre estas ramas está la estructura de nudo de cistina (formada por tres disulfuros: C1-C5; C3-C7; C4-C8) y tres bucles que están designados Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. Las regiones distales del Bucle 1 y Bucle 3 están unidas por el disulfuro C2-C6. Se indican sitios de escisión de tripsina potenciales (arginina=R y lisina=K). Algunos de los sitios de escisión de AspN potenciales están indicados (solamente se muestran restos de ácido aspártico (D)).

60 La Figura 10 representa los mapas peptídicos de HPLC de esclerostina humana después de digestión con tripsina o AspN. Los péptidos de esclerostina humana generados por digestión con tripsina están indicados (T19,2, T20, T20,6 y T21-22) como lo están los péptidos de esclerostina humana generados por digestión con AspN (AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5).

La Figura 11 representa información de secuencia y masa para los péptidos con enlaces disulfuro de esclerostina humana aislados generados por digestión con tripsina. Pos. sec. = posición de secuencia. Obs. = observado. La masa observada se determinó por análisis de ESI-LC-MS.

La Figura 12 representa la información de secuencia y masa para los péptidos de esclerostina humana aislados generados por digestión con AspN. El péptido AspN22,7-23,5 contiene los 4 enlaces disulfuro. Pos. sec. = posición de secuencia. Obs. = observado. La masa observada se determinó mediante análisis de ESI-LC-MS.

La Figura 13 representa un esquema lineal de cuatro péptidos de esclerostina humana (T19,2, T20, T20,6 y T21-22) generados por digestión con tripsina.

La Figura 14 muestra un esquema lineal de cinco péptidos de esclerostina humana (AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5) generados por digestión con AspN. El pico de HPLC de AspN14,6 está compuesto de tres péptidos no unidos por ningún enlace disulfuro.

La Figura 15 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a la unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-A. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

La Figura 16 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-B. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

La Figura 17 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-C. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

La Figura 18 muestra la señal en unidades de resonancia (UR) del “ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana” basado en Biacore. Se evaluó la unión de Mab relativa con diversos péptidos de esclerostina humana (en solución) frente a unión de Mab con esclerostina humana de forma madura intacta (inmovilizada en microplaca de Biacore). Los datos mostrados son para Ab-D. Los péptidos de esclerostina humana fueron T19,2, T20, T20,6, T21-22, AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5.

La Figura 19 muestra dos epítomos de unión a Mab de esclerostina humana. La Figura 19A muestra la secuencia del epítomo del Bucle 2 para unión de Ab-A y Ab-B con esclerostina humana (SEQ ID NO: 6). La Figura 19B muestra la secuencia, enlaces disulfuro y esquema del epítomo T20,6 para unión de Ab-C y Ab-D con esclerostina humana (SEQ ID NO: 2-5).

La Figura 20 representa los mapas peptídicos de HPLC de esclerostina humana después de digestión con tripsina. La Figura 20A muestra la digestión del complejo de Ab-D de esclerostina humana. La Figura 20B muestra la digestión de la esclerostina humana sola. Se indican los picos de los péptidos T19,2, T20, T20,6 y T21-22.

La Figura 21 muestra la secuencia, enlace disulfuro y esquema del epítomo “derivado de T20,6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)” para unión de Ab-D con esclerostina humana (SEQ ID NO: 70-73).

La Figura 22 muestra resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina (Scl) de ratón se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 10 y 5 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

La Figura 23 representa resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina humana (Scl) se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 8 y 4 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

La Figura 24 muestra resultados del ensayo de mineralización de la línea celular de osteoblastos MC3T3-E1-BF usado para identificar Mab neutralizantes anti-esclerostina. La esclerostina (Scl) humana se usó a 1 µg/ml. Se usaron anticuerpos monoclonales a 10 µg/ml. Se cuantificó el alcance de la mineralización (diversos tipos de fosfato cálcico insoluble) midiendo el calcio.

La Figura 25 representa resultados de un modelo de ratón SCID de pérdida de hueso inducida por inflamación. El tratamiento con Ab-A protegió a los ratones de pérdida de hueso relacionada con inflamación asociada con colitis cuando se midió como densidad mineral ósea total (Figura 25A), densidad de hueso vertebral (Figura 25B) y densidad de hueso fémur (Figura 25C).

## Descripción detallada

La presente invención se refiere a regiones de la proteína esclerostina humana que contienen epítomos reconocidos por anticuerpos que también se unen a esclerostina de longitud completa, y métodos para preparar y usar estos epítomos. La divulgación también proporciona agentes de unión (tal como anticuerpos) que se unen específicamente a esclerostina o parte de esclerostina, y métodos para usar dichos agentes de unión. Los agentes de unión son útiles para bloquear o afectar a la unión de esclerostina humana con uno o más ligandos.

La esclerostina humana recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. nº 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina de ratón recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. nº 1589-ST-025). Anticuerpos monoclonales de unión a esclerostina de uso en investigación están disponibles en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; monoclonal de ratón 2006 cat. nº MAB1406; monoclonal de rata: 2006 cat. nº MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos Nº 6.395.511 y 6.803.453 y Publicaciones de Patente de Estados Unidos 20040009535 y 20050106683 se refieren a anticuerpos anti-esclerostina en general.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión esclerostina humana incluya la proteína de SEQ ID NO: 1 y variantes alélicas de la misma. La esclerostina puede purificarse a partir de células hospedadoras 293T que se hayan transfectado por un gen codificante de esclerostina mediante elución de sobrenadante filtrado de fluido de cultivo de células hospedadoras usando una columna de Heparina HP, usando un gradiente salino. La preparación y purificación adicional usando cromatografía de intercambio catiónico se describen en los Ejemplos 1 y 2.

Los agentes de unión son preferentemente anticuerpos, como se define en el presente documento. El término "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo intacto, o un fragmento de unión del mismo. Un anticuerpo puede comprender una molécula de anticuerpo completa (incluyendo versiones policlonal, monoclonal, quimérica, humanizada o humana que tienen cadenas de longitud completa pesadas y/o ligeras) o comprende un fragmento de unión a antígeno del mismo. Los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fab', Fv, Fc y Fd, y pueden incorporarse en anticuerpos de dominio sencillo, anticuerpos de cadena sencilla, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (Véase por ejemplo, Hollinger y Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). También se desvelan polipéptidos de anticuerpo en la Patente de Estados Unidos Nº 6.703.199, incluyendo monocuerpos de polipéptidos de fibronectina. Otros polipéptidos de anticuerpos se desvelan en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2005/0238646, que son polipéptidos de cadena sencilla.

Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno derivados de un anticuerpo, por ejemplo, mediante hidrólisis proteolítica del anticuerpo, por ejemplo, digestión con pepsina o papaína de anticuerpos completos de acuerdo con métodos convencionales. Como ejemplo, los fragmentos de anticuerpo puede producirse por escisión enzimática de anticuerpos con pepsina para proporcionar un fragmento 5S denominado F(ab')<sub>2</sub>. Este fragmento puede escindirse adicionalmente usando un agente reductor de tiol para producir fragmentos monovalentes Fab' 3,5S. Opcionalmente, la reacción de escisión puede realizarse usando un grupo de bloqueo para los grupos sulfhidrilo que resultan de escisión de enlaces disulfuro. Como alternativa, una escisión enzimática usando papaína produce dos fragmentos Fab monovalentes y un fragmento Fc directamente. Estos métodos se describen, por ejemplo, en Goldenberg, Patente de Estados Unidos Nº 4.331.647, Nisonoff *et al.*, Arch. Biochem. Biophys. 89: 230, 1960; Porter, Biochem. J. 73: 119, 1959 Edelman *et al.*, en Methods in Enzymology 1: 422 (Academic Press 1967); y en Andrews, S.M. y Titus, J.A. en Current Protocols in Immunology (Coligan J.E., *et al.*, eds), John Wiley & Sons, Nueva York (2003), páginas 2.8.1-2.8.10 y 2.10A. 1-2.10A.5. También pueden usarse otros métodos para escindir anticuerpos, tales como separar cadenas pesadas para formar fragmentos de cadena ligera-pesada monovalentes (Fd), escindir además fragmentos, u otras técnicas enzimáticas, químicas o genéticas, siempre que los fragmentos se unan al antígeno que reconoce el anticuerpo intacto.

Un fragmento de anticuerpo también puede ser cualquier proteína modificada por ingeniería genética o sintética. Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos aislados que consisten en la región variable de cadena ligera, los fragmentos "Fv" que consisten en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera, moléculas polipeptídicas de cadena sencilla recombinantes en las que las regiones variables ligera y pesada están conectadas por un enlazador peptídico (proteínas scFv).

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

Por lo tanto, el agente de unión puede comprender al menos una CDR como se describe en el presente documento. El agente de unión puede comprender al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR como se describe en el presente documento. El agente de unión puede comprender además al menos un dominio de región variable de un anticuerpo descrito en el presente documento. El dominio de región variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y comprenderán en general al menos una secuencia de CDR responsable de la unión con esclerostina humana, por ejemplo CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o las CDR de cadena ligera descritas específicamente en el

presente documento y que está adyacente a o en fase con una o más secuencias marco conservadas. En general, el dominio de región variable (V) puede ser cualquier disposición adecuada de dominios variables de cadena pesada ( $V_H$ ) y/o ligera ( $V_L$ ) de inmunoglobulina. Por lo tanto, por ejemplo, el dominio de región V puede ser monomérico y ser un dominio  $V_H$  o  $V_L$ , que es capaz de unirse de forma independiente con esclerostina humana con una afinidad al menos igual a  $1 \times 10^{-7}$  M o menos como se describe posteriormente. Como alternativa, el dominio de región V puede ser dímérico y contiene dímeros  $V_H$ - $V_H$ ,  $V_RV_L$  o  $V_L$ - $V_L$ . El dímero de región V comprende al menos una cadena  $V_H$  y al menos una  $V_L$  que pueden no estar asociadas covalentemente (denominado en lo sucesivo en el presente documento  $F_V$ ). Si se desea, las cadenas pueden estar acopladas covalentemente bien directamente, por ejemplo mediante un enlace disulfuro entre los dos dominios variables, o a través de un enlazador, por ejemplo, un péptido enlazador para formar un  $F_V$  de cadena sencilla ( $scF_V$ ).

El dominio de región variable puede ser cualquier dominio variable de origen natural o una versión modificada por ingeniería genética del mismo. Por versión modificada por ingeniería genética se entiende un dominio de región variable que se ha creado usando técnicas de ingeniería de ADN recombinante. Dichas versiones modificadas por ingeniería genética incluyen las creadas, por ejemplo, a partir de una región variable de anticuerpo específico por inserciones, deleciones o cambios en o a las secuencias de aminoácidos del anticuerpo específico. Los ejemplos particulares incluyen dominios de región variable modificados por ingeniería genética que contienen al menos una CDR y opcionalmente uno o más aminoácidos marco de un primer anticuerpo y el resto del dominio de región variable de un segundo anticuerpo.

El dominio de región variable puede estar unido covalentemente en un aminoácido C-terminal con al menos otro dominio de anticuerpo o un fragmento del mismo. Por lo tanto, por ejemplo, un dominio  $V_H$  que está presente en el dominio de región variable puede estar unido a un dominio  $CH1$  de inmunoglobulina, o un fragmento del mismo. De forma similar un dominio  $V_L$  puede estar unido a un dominio  $C_K$  o un fragmento del mismo. De este modo, por ejemplo, el anticuerpo puede ser un fragmento Fab donde el dominio de unión a antígeno contiene dominios  $V_H$  y  $V_L$  asociados unidos covalentemente en sus extremos C con un dominio  $CH1$  y  $C_K$ , respectivamente. El dominio  $CH1$  puede extenderse con aminoácidos adicionales, por ejemplo para proporcionar una región bisagra o una parte de un dominio de región bisagra como se encuentra en un fragmento Fab', o para proporcionar dominios adicionales, tales como dominios  $CH2$  y  $CH3$  de anticuerpo.

Como se describe en el presente documento, los agentes de unión comprenden al menos una de estas CDR. Por ejemplo, una o más CDR pueden incorporarse en regiones marco conservadas de anticuerpos conocidas (IgG1, IgG2, etc.) o conjugarse con un vehículo adecuado para potenciar la semivida del mismo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, Fc, polietilenglicol (PEG), albúmina, transferrina y similares. Estos y otros vehículos adecuados se conocen en la técnica. Dichos péptidos de CDR conjugados pueden estar en forma monomérica, dimérica, tetramérica u otra. Uno o más polímeros solubles en agua están enlazados en una o más posiciones específicas, por ejemplo, en el extremo amino, de un agente de unión.

Un agente de unión puede comprender una o más uniones de polímero soluble en agua, incluyendo, pero sin limitación, polietilenglicol, polioxietilenglicol o polipropilenglicol. Véase, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N° 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 y 4.179.337. Un agente de unión derivado puede comprender uno o más de monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa u otros polímeros basados en carbohidratos, poli-(N-vinil pirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y alcohol polivinílico, así como mezclas de dichos polímeros. Uno o más polímeros solubles en agua pueden estar unidos aleatoriamente a una o más cadenas laterales. PEG puede actuar para mejorar la capacidad terapéutica para un agente de unión, tal como un anticuerpo. Algunos de dichos procedimientos se analizan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.133.426.

Se apreciará que un agente de unión descrito en el presente documento puede tener al menos una sustitución de aminoácidos, siempre que el agente de unión conserve especificidad de unión. Por lo tanto, están abarcadas dentro del alcance de la divulgación modificaciones de las estructuras de agentes de unión. Estas pueden incluir sustituciones de aminoácidos, que pueden ser conservativas o no conservativas, que no destruyen la capacidad de unión a esclerostina de un agente de unión. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden abarcar restos de aminoácidos de origen no natural, que se incorporan típicamente por síntesis peptídica química en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas invertidas o revertidas de restos de aminoácidos. Una sustitución de aminoácidos conservativa también puede implicar una sustitución de un resto de aminoácido nativo con un resto normativo de modo que haya poco o ningún efecto en la polaridad o carga del resto de aminoácido en esa posición.

Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una clase de aminoácidos o miméticos de aminoácidos por un miembro de otra clase con diferentes propiedades físicas (por ejemplo, tamaño, polaridad, hidrofobicidad, carga). Dichos restos sustituidos pueden introducirse en regiones del anticuerpo humano que son homólogas de anticuerpos no humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula.

Además, un experto en la materia puede generar variantes de ensayo que contengan una sustitución de

aminoácidos sencilla en cada resto de aminoácido deseado. Las variantes pueden después explorarse usando ensayos de actividad conocidos por los expertos en la materia. Dichas variantes podrían usarse para recopilar información acerca de variantes adecuadas. Por ejemplo, si se descubriera que un cambio en un resto de aminoácido particular diera como resultado actividad destruida, reducida de forma indeseable o inadecuada, podrían evitarse variantes con dicho cambio. En otras palabras, basándose en información recopilada de dichos experimentos rutinarios, un experto en la materia puede determinar fácilmente los aminoácidos donde deberían evitarse sustituciones adicionales solas o en combinación con otras mutaciones.

Un experto en la materia será capaz de determinar variantes adecuadas del polipéptido como se expone en el presente documento usando técnicas bien conocidas. Un experto en la materia puede identificar áreas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad dirigiéndose a regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. Se pueden identificar restos y partes de las moléculas que están conservados entre polipéptidos similares. Incluso áreas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden someterse a sustituciones de aminoácidos conservativas sin destruir la actividad biológica o sin afectar de forma adversa a la estructura polipeptídica.

Adicionalmente, un experto en la materia puede revisar estudios de función estructural que identifican restos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. A la vista de dicha comparación, se puede predecir la importancia de los restos de aminoácidos en una proteína que corresponden a restos de aminoácidos que son importantes para la actividad o estructura en proteínas similares. Un experto en la materia puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos restos de aminoácidos importantes predichos.

Un experto en la materia puede analizar también la estructura tridimensional y secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. A la vista de dicha información, un experto en la materia puede predecir el alineamiento de restos de aminoácidos de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. Un experto en la materia puede elegir no hacer cambios radicales a los aminoácidos que se ha predicho que están en la superficie de la proteína, puesto que dichos restos pueden estar implicados en interacciones importantes con otras moléculas.

Se han dedicado varias publicaciones científicas a la predicción de la estructura secundaria. Véase Moulton J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4): 422-427 (1996), Chou *et al.*, *Biochemistry*, 13(2): 222-245 (1974); Chou *et al.*, *Biochemistry* 113(2): 211-222 (1974); Chou *et al.*, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47: 45-148 (1978); Chou *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.*, 47: 251-276 y Chou *et al.*, *Biophys. J.*, 26: 367-384 (1979). Además, están disponibles en la actualidad programas informáticos para ayudar a la predicción de la estructura secundaria. Un método para predecir la estructura secundaria se basa en la realización de modelos de homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tengan una identidad de secuencia mayor del 30% o similitud mayor del 40% tienen con frecuencia topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural proteica (PDB) ha proporcionado predictibilidad potenciada de la estructura secundaria, incluyendo el número potencial de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o una proteína. Véase Holm *et al.*, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1): 244-247 (1999). Se ha sugerido (Brenner *et al.*, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3): 369-376 (1997)) que hay un número limitado de pliegues en un polipéptido o proteína dado y que una vez que se ha resuelto un número de estructuras crítico, la predicción estructural se hará drásticamente más precisa.

Los métodos adicionales para predecir la estructura secundaria incluyen "reconocimiento de pliegues" (Jones, D., *Curr., Opin. Struct. Biol.*, 7(3): 377-87 (1997); Sippl *et al.*, *Structure*, 4(1): 15-19 (1996)), "análisis de perfil" (Bowie *et al.*, *Science*, 253: 164-170 (1991); Gribskov *et al.*, *Meth. Enzym.*, 183: 146-159 (1990); Gribskov *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84(13): 4355-4358 (1987)) y "enlace evolutivo" (Véase Holm, mencionado anteriormente (1999) y Brenner, mencionado anteriormente (1997)).

Las variantes de agentes de unión incluyen variantes de glicosilación donde el número y/o tipo de sitio de glicosilación se ha alterado en comparación con las secuencias de aminoácidos de un polipéptido parental. Las variantes comprenden un número mayor o menor de sitios de glicosilación ligados a N que la proteína nativa. Un sitio de glicosilación ligado a N está caracterizado por la secuencia: Asn-X-Ser o Asn-X-Thr, donde el resto de aminoácido designado como X puede ser cualquier resto de aminoácido excepto prolina. La sustitución de restos de aminoácidos para crear esta secuencia proporciona un nuevo sitio potencial para la adición de una cadena de carbohidratos ligada a N. Como alternativa, las sustituciones que eliminen esta secuencia retirarán una cadena de carbohidratos ligada a N existente. También se proporciona un reordenamiento de cadenas de carbohidratos ligadas a N donde se eliminan uno o más sitios de glicosilación ligados a N (típicamente los que son de origen natural) y se crean uno o más nuevos sitios ligados a N. Las variantes de anticuerpo preferidas adicionales incluyen variantes de cisteína donde uno o más restos de cisteína se suprimen de o se sustituyen por otro aminoácido (por ejemplo, serina) en comparación con la secuencia de aminoácidos parental. Las variantes de cisteína pueden ser útiles cuando los anticuerpos deben replegarse en una conformación biológicamente activa tal como después del aislamiento de cuerpos de inclusión insolubles. Las variantes de cisteína generalmente tienen menos restos de cisteína que la proteína nativa, y típicamente tienen un número par para minimizar las interacciones resultantes de cisteínas no emparejadas.

Las sustituciones de aminoácidos deseadas (conservativas o no conservativas) pueden determinarse por los expertos en la materia en el momento en que se deseen dichas sustituciones. Las sustituciones de aminoácidos pueden usarse para identificar restos importantes de anticuerpos para esclerostina, o por aumentar o reducir la afinidad de los anticuerpos para esclerostina descritos en el presente documento.

Las sustituciones de aminoácidos preferidas son las que: (1) reducen la susceptibilidad a proteólisis, (2) reduce la susceptibilidad a oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos proteicos, (4) alteran las afinidades de unión, y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales en dichos polipéptidos. Pueden realizarse sustituciones de aminoácidos individuales o múltiples (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservativas) en la secuencia de origen natural (por ejemplo, en la parte del polipéptido fuera del dominio o los dominios que forman contactos intermoleculares). Una sustitución de aminoácidos conservativa puede típicamente no cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debería tender a romper una hélice que aparezca en la secuencia parental, o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracteriza la secuencia parental). Se describen ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidas en la técnica en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman y Company, Nueva York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden y J. Tooze, eds., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (1991)); y Thornton *et al.* *Nature* 354: 105 (1991).

Los agentes de unión pueden enlazarse químicamente con polímeros, lípidos u otros restos.

Los agentes de unión pueden comprender al menos una de las CDR descritas en el presente documento incorporadas en una estructura marco biocompatible. En un ejemplo, la estructura marco biocompatible comprende un polipéptido o parte del mismo que es suficiente para formar un soporte estructural conformacionalmente estable, o marco, o armazón, que es capaz de presentar uno o más secuencias de aminoácidos que se unen con un antígeno (por ejemplo, CDR, una región variable, etc.) en una región de superficie localizada. Dichas estructuras pueden ser un polipéptido de origen natural o "pliegue" polipeptídico (un motivo estructural) o pueden tener una o más modificaciones, tales como adiciones, delecciones o sustituciones de aminoácidos, en relación con un polipéptido o pliegue de origen natural. Estos armazones pueden derivar de un polipéptido de cualquier especie (o de más de una especie), tal como un ser humano, otro mamífero, otro vertebrado, invertebrado, planta, bacteria o virus.

Típicamente las estructuras marco biocompatibles se basan en armazones proteicos o esqueletos distintos de dominios de inmunoglobulina. Por ejemplo, se conocen las basadas en fibronectina, anquirina, lipocalina, neocarzinostatina, citocromo b, dedo de cinc CP1, PST1, superenrollamiento, LACI-D1, dominio Z y dominios tendramisat (Véase por ejemplo, Nygren y Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469).

Los agentes de unión incluyen los anticuerpos humanizados descritos en el presente documento. Pueden producirse anticuerpos humanizados tales como los descritos en el presente documento usando técnicas conocidas por los expertos en la materia (Zhang, W., *et al.*, *Molecular Immunology*, 42(12): 1445-1451, 2005; Hwang W. *et al.*, *Methods*, 36(1): 35-42, 2005; Dall'Acqua WF, *et al.*, *Methods* 36(1): 43-60, 2005; y Clark, M., *Immunology Today*, 21 (8): 397-402, 2000).

Adicionalmente, un experto en la materia reconocerá que los agentes de unión adecuados incluyen partes de estos anticuerpos, tales como uno o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 como se desvela específicamente en el presente documento. Al menos una de las regiones de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 puede tener al menos una sustitución de aminoácidos, siempre que el agente de unión conserve la especificidad de unión de la CDR no sustituida. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica, en la que el agente de unión bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo desvelado en el presente documento con esclerostina y/o neutraliza la esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica en la que el agente de unión bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo desvelado en el presente documento con esclerostina y/o neutraliza esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede ser una molécula no proteica en la que el agente de unión muestra un patrón similar de unión a péptidos de esclerostina humana en un "ensayo de unión de competición de epítipo peptídico de esclerostina humana" al mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24, y/o neutraliza esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante o un péptido sintético, y la proteína de unión recombinante bloquea de forma cruzada la unión de un anticuerpo desvelado en el presente documento con esclerostina y/o neutraliza esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, donde el agente de unión es una proteína de unión recombinante y la proteína de unión recombinante muestra un patrón similar de unión a péptidos de esclerostina humana en el ensayo de unión de competición de epítipos peptídicos de esclerostina humana (descrito posteriormente en el presente documento) al mostrado por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24, y/o neutraliza esclerostina.

Cuando un anticuerpo comprende una o más de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 como se

ha descrito anteriormente, puede obtenerse por expresión de una célula hospedadora que contiene ADN que codifica estas secuencias. Un ADN que codifica cada secuencia de CDR puede determinarse basándose en la secuencia de aminoácidos de la CDR y sintetizarse junto con cualquier secuencia de ADN de región constante y marco de región variable de anticuerpo deseada usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos, mutagénesis dirigida y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) según sea apropiado. Está ampliamente disponible para los expertos en la materia ADN que codifica las regiones constantes y marcos de región variable a partir de bases de datos de secuencias genéticas tales como GenBank®. Cada una de las CDR anteriormente mencionadas se localizará típicamente en un marco de región variable en las posiciones 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) y 95-102 (CDR-H3) de la cadena pesada y las posiciones 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) y 89-97 (CDR-L3) de la cadena ligera de acuerdo con el sistema de numeración de Kabat (Kabat *et al.*, 1987 en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, Estados Unidos).

Una vez sintetizado, el ADN que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo puede propagarse y expresarse de acuerdo con cualquiera de una diversidad de procedimientos bien conocidos para escisión, ligación, transformación y transfección de ácido nucleico usando cualquier variedad de vectores de expresión conocidos. Por lo tanto, puede preferirse la expresión de un fragmento de anticuerpo en un hospedador procarionte, tal como *Escherichia coli* (véase, por ejemplo, Pluckthun *et al.*, 1989 *Methods Enzymol.* 178: 497-515). Puede preferirse la expresión del anticuerpo o un fragmento del mismo en una célula hospedadora eucariota, incluyendo levadura (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Pichia pastoris*), células animales (incluyendo células de mamífero) o células vegetales. Los ejemplos de células animales adecuadas incluyen, pero sin limitación, mieloma (tal como una línea NSO de ratón), COS, CHO o células de hibridoma. Los ejemplos de células vegetales incluyen tabaco, maíz, soja y células de arroz.

Pueden prepararse uno o más vectores de expresión replicables que contienen ADN que codifica una región variable y/o constante de anticuerpo y usarse para transformar una línea celular apropiada, por ejemplo, una línea celular de mieloma no productora, tal como una línea NSO de ratón o una bacteria, tal como *E. coli*, en la que se producirá producción del anticuerpo. Para obtener transcripción y traducción eficaz, la secuencia de ADN en cada vector debería incluir secuencias reguladoras apropiadas, particularmente un promotor y secuencia líder unidos operativamente con la secuencia de dominio variable. Los métodos particulares para producir anticuerpos de este modo se conocen generalmente bien y se usan de forma rutinaria. Por ejemplo, se describen procedimientos de biología molecular básica en Maniatis *et al.* (*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, 1989; véase también Maniatis *et al.*, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, (2001)). Puede realizarse secuenciación de ADN como se describe en Sanger *et al.* (*PNAS* 74: 5463, (1977)) y el manual de secuenciación de plc de Amersham International, y puede llevarse a cabo mutagénesis dirigida de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (Kramer *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 12: 9441, (1984); Kunkel *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 488-92 (1985); Kunkel *et al.*, *Methods in Enzymol.* 154: 367-82 (1987); el manual de Anglian Biotechnology Ltd). Adicionalmente, numerosas publicaciones describen técnicas adecuadas para la preparación de anticuerpos mediante manipulación de ADN, creación de vectores de expresión y transformación y cultivo de células apropiadas (Mountain A y Adair, J R en *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (ed. Tombs, M P, 10, Capítulo 1, 1992, Intercept, Andover, Reino Unido); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, Nueva York).

Cuando se desee mejorar la afinidad de anticuerpos de acuerdo con la invención que contienen una o más de las CDR anteriormente mencionadas, pueden obtenerse por varios protocolos de maduración de afinidad, incluyendo mantener las CDR (Yang *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995), combinación de cadenas (Marks *et al.*, *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), uso de cepas de mutación de *E. coli* (Low *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 250, 350-368, 1996), barajado de ADN (Patten *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997), presentación de fagos (Thompson *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 256, 7-88, 1996) y PCR sexual (Cramer, *et al.*, *Nature*, 391, 288-291, 1998). Todos estos métodos de maduración de afinidad se analizan en Vaughan *et al.*, (*Nature Biotechnology*, 16, 535-539, 1998).

Pueden obtenerse otros anticuerpos mediante inmunización convencional y procedimientos de fusión de células como se describen en el presente documento y se conocen en la técnica. Pueden generarse anticuerpos monoclonales usando una diversidad de técnicas conocidas. En general, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales que se unen a antígenos específicos mediante métodos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Kohler *et al.*, *Nature* 256: 495, 1975; Coligan *et al.* (eds.), *Current Protocols in Immunology*, 1: 2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); Patentes de Estados Unidos Nº RE 32.011, 4.902.614, 4.543.439 y 4.411.993; *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, Kennett, McKearn y Bechtol (eds.) (1980); y *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow y Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picklesley *et al.*, "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*," en *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2ª Edición, Glover *et al.* (eds.), página 93 (Oxford University Press 1995)). Pueden derivarse fragmentos de anticuerpo de los mismos usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica u, opcionalmente, mediante digestión proteolítica (por ejemplo, usando papaína o pepsina) seguido de reducción suave de enlaces disulfuro y alquilación. Como alternativa, dichos fragmentos también pueden generarse mediante técnicas de ingeniería genética recombinante como se describe en el presente documento.

Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales inyectando a un animal, por ejemplo, una rata, hámster, un conejo o



preferentemente un ratón, incluyendo por ejemplo un transgénico o un knock-out, como se conoce en la técnica, con un inmunógeno que comprende esclerostina humana de SEQ ID NO: 1, o un fragmento de la misma, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. La presencia de producción de anticuerpos específica puede supervisarse después de la inyección inicial y/o después de una inyección de refuerzo obteniendo una muestra de suero y detectando la presencia de un anticuerpo que se une a esclerostina humana o péptido usando uno cualquiera de varios métodos de inmunodetección conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. De animales que producen los anticuerpos deseados, se retiran células linfoides, más habitualmente células del bazo o ganglio linfático, para obtener linfocitos B. Los linfocitos B se fusionan después con un compañero de fusión de célula de mieloma sensibilizado a fármaco, preferentemente uno que sea singénico con el animal inmunizado y que tenga opcionalmente otras propiedades deseables (por ejemplo, incapacidad para expresar productos génicos de Ig endógenos, por ejemplo, P3X63 - Ag 8.653 (ATCC N° CRL 1580); NSO, SP20) para producir hibridomas, que son líneas celulares eucariotas inmortales. Las células linfoides (por ejemplo, bazo) y las células de mieloma pueden combinarse durante varios minutos con un agente promotor de fusión de membrana, tal como polietilenglicol o un detergente no iónico, y después sembrarse a baja densidad en un medio selectivo que apoye el crecimiento de células de hibridoma pero no células de mieloma no fusionadas. Un medio de selección preferido es HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina). Después de un tiempo suficiente, habitualmente de aproximadamente una a dos semanas, se observan colonias de células. Se aíslan colonias individuales, y pueden ensayarse anticuerpos producidos por las células con respecto a actividad de unión con esclerostina humana, usando una cualquiera de una diversidad de inmunensayos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento. Los hibridomas se clonan (por ejemplo, mediante clonación de dilución limitada o mediante aislamiento en placa de agar suave) y se seleccionan y cultivan clones positivos que producen un anticuerpo específico para esclerostina. Los anticuerpos monoclonales de los cultivos de hibridoma pueden aislarse de los sobrenadantes de cultivos de hibridoma. Un método alternativo para producción de un anticuerpo monoclonal murino es inyectar las células de hibridoma en la cavidad peritoneal de un ratón singénico, por ejemplo, un ratón que se ha tratado (por ejemplo, sensibilizado con pristano) para prolongar la formación de líquido ascítico que contiene el anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales pueden aislarse y purificarse por una diversidad de técnicas bien establecidas. Dichas técnicas de aislamiento incluyen cromatografía de afinidad con Proteína-A Sepharose, cromatografía de exclusión por tamaños y cromatografía de intercambio iónico (véase, por ejemplo, Coligan en las páginas 2.7.1-2.7.12 y las páginas 2.9.1-2.9.3; Baines *et al.*, "Purification of Immunoglobulin G (IgG)," en *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, páginas 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Pueden purificarse anticuerpos monoclonales mediante cromatografía de afinidad usando un ligando apropiado seleccionado basándose en propiedades particulares del anticuerpo (por ejemplo, isotipo de cadena pesada o ligera, especificidad de unión, etc.). Los ejemplos de un ligando adecuado, inmovilizado en un soporte sólido, incluyen Proteína A, Proteína G, una anticuerpo anti-región constante (cadena ligera o cadena pesada), un anticuerpo anti-idiotipo y una proteína de unión a TGF-beta, o fragmento o variante de los mismos.

Un anticuerpo de la presente invención también puede ser un anticuerpo monoclonal humano. Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse por cualquier variedad de técnicas que resultarán familiares para los expertos habituales en la materia. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, transformación por Virus de Epstein Barr (VEB) de células de sangre periférica humana (por ejemplo, que contienen linfocitos B), inmunización *in vitro* de linfocitos B humanos, fusión de células de bazo de ratones transgénicos inmunizados que portan genes de inmunoglobulina humana insertados, aislamiento de bibliotecas de fago de región V de inmunoglobulina humana, u otros procedimientos como se conocen en la técnica y basados en la divulgación del presente documento. Por ejemplo, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales humanos de ratones transgénicos que se han modificado por ingeniería genética para producir anticuerpos humanos específicos en respuesta a presentación antigénica. Se describen métodos para obtener anticuerpos humanos de ratones transgénicos, por ejemplo, por Green *et al.*, *Nature Genet.* 7: 13, 1994; Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856, 1994; Taylor *et al.*, *Int. Immun.* 6: 579, 1994; Patente de Estados Unidos N° 5.877.397; Bruggemann *et al.*, 1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8: 455-58; Jakobovits *et al.*, 1995 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764: 525-35. En esta técnica, se introducen elementos del locus de cadena pesada y ligera humana en cepas de ratones derivados de líneas de células madre embrionarias que contienen alteraciones dirigidas de los loci de cadena pesada y cadena ligera endógenos (véase también Bruggemann *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.* 8: 455-58 (1997)). Por ejemplo, los transgenes de inmunoglobulina humana pueden ser construcciones de minigenes, o transloci en cromosomas artificiales de levadura, que experimentan reordenación del ADN específica de linfocitos B e hipermutación en el tejido linfóide de ratón. Pueden obtenerse anticuerpos monoclonales humanos inmunizando los ratones transgénicos, que pueden después producir anticuerpos humanos específicos para esclerostina. Las células linfoides de los ratones transgénicos inmunizados pueden usarse para producir hibridomas que secreten anticuerpos humanos de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. También pueden obtenerse sueros policlonales que contienen anticuerpos humanos de la sangre de los animales inmunizados.

Otro método para generar anticuerpos humanos incluye immortalizar células de sangre periférica humana por transformación con VEB. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.646.456. Dicha línea de linfocitos B immortalizada (o línea celular linfoblastoide) que produce un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a esclerostina puede identificarse por métodos de inmunodetección como se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, un ELISA, y después aislarse por técnicas de clonación convencionales. La estabilidad de la línea celular linfoblastoide que produce un anticuerpo antiesclerostina puede mejorarse fusionando la línea celular

transformada con un mieloma murino para producir una línea celular híbrida de ratón-humano de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Glasky *et al.*, Hybridoma 8: 377-89 (1989)). Otro método más para generar anticuerpos monoclonales humanos es la inmunización *in vitro*, que incluye sensibilizar linfocitos B esplénicos humanos con esclerostina humana, seguido de fusión de los linfocitos B sensibilizados con un compañero de fusión heterohíbrido. Véase, por ejemplo, Boerner *et al.*, 1991 J. Immunol. 147: 86-95.

Se puede seleccionar un linfocito B que produce un anticuerpo antiesclerostina humana y se pueden clonar las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada a partir del linfocito B de acuerdo con técnicas de biología molecular conocidas en este campo (documento WO 92/02551; Patente de Estados Unidos 5.627.052; Babcook *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 7843-48 (1996)) y descritas en el presente documento. Pueden aislarse linfocitos B de un animal inmunizado del bazo, ganglio linfático o muestra de sangre periférica seleccionando una célula que produce un anticuerpo que se une específicamente a esclerostina. Los linfocitos B también pueden aislarse de seres humanos, por ejemplo, de una muestra de sangre periférica. Se conocen bien en la técnica métodos para detectar linfocitos B individuales que producen un anticuerpo con la especificidad deseada, por ejemplo, mediante formación de placas, separación de células activadas por fluorescencia, estimulación *in vitro* seguida de detección de anticuerpo específico y similares. Los métodos para selección de linfocitos B productores de anticuerpos específicos incluyen, por ejemplo, preparar una única suspensión celular de linfocitos B en agar blando que contiene esclerostina humana. La unión del anticuerpo específico producido por el linfocito B con el antígeno da como resultado la formación de un complejo, que puede ser visible como un inmunoprecipitado. Después de que se seleccionen los linfocitos B que producen el anticuerpo deseado, los genes de anticuerpos específicos pueden clonarse aislando y amplificando ADN o ARNm de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento.

Un método adicional para obtener anticuerpos es por presentación de fagos. Véase, por ejemplo, Winter *et al.*, 1994 Annu. Rev. Immunol. 12: 433-55; Burton *et al.*, 1994 Adv. Immunol. 57: 191-280. Pueden crearse bibliotecas combinatorias de región variable de inmunoglobulina humanas o murinas en vectores de fagos que pueden explorarse para seleccionar fragmentos Ig (Fab, Fv, sFv, o multímeros de los mismos) que se unen específicamente a proteína de unión a TGF-beta o variante o fragmento de la misma. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.223.409; Huse *et al.*, 1989 Science 246: 1275-81; Sastry *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5728-32 (1989); Altling-Mees *et al.*, Strategies in Molecular Biology 3: 1-9 (1990); Kang *et al.*, 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4363-66; Hoogenboom *et al.*, 1992 J. Molec. Biol. 227: 381-388; Schlebusch *et al.*, 1997 Hybridoma 16: 47-52 y referencias citadas en las mismas. Por ejemplo, puede insertarse una biblioteca que contiene una pluralidad de secuencias polinucleótidas que codifican fragmentos de región variable de Ig en el genoma de un bacteriófago filamentoso, tal como M13 o una variante del mismo, en fase con la secuencia que codifica una proteína de cubierta de fago. Una proteína de fusión puede ser una fusión de la proteína de cubierta con el dominio de región variable de cadena ligera y/o con el dominio de región variable de cadena pesada. También pueden presentarse fragmentos Fab de inmunoglobulina en una partícula de fago (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N°: 5.698.426).

También pueden prepararse bibliotecas de expresión de ADNc de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera en fago lambda, por ejemplo, usando vectores  $\lambda$ ImmunoZap™ (H) y  $\lambda$ ImmunoZap™ (L) (Stratagene, La Jolla, California). Brevemente, se aísla ARNm de una población de linfocitos B y se usa para crear bibliotecas de expresión de ADNc de inmunoglobulina de cadena pesada y ligera en los vectores  $\lambda$ ImmunoZap(H) y  $\lambda$ ImmunoZap (L). Estos vectores pueden explorarse individualmente o pueden expresarse para formar fragmentos Fab o anticuerpos (véase Huse *et al.*, mencionado anteriormente; véase también Sastry *et al.*, mencionado anteriormente). Pueden convertirse posteriormente placas positivas en un plásmido no lítico que permita expresión de alto nivel de fragmentos de anticuerpo monoclonales de *E. coli*.

En un hibridoma, las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal pueden amplificarse usando cebadores nucleotídicos. Estos cebadores pueden sintetizarse por un experto en la materia, o pueden obtenerse de fuentes disponibles en el mercado. (Véase, por ejemplo, Stratagene (La Jolla, California), que vende cebadores para regiones variables humanas y de ratón, incluyendo, entre otros, cebadores para las regiones V<sub>Ha</sub>, V<sub>Hb</sub>, V<sub>Hc</sub>, V<sub>Hd</sub>, C<sub>H1</sub>, V<sub>L</sub> y C<sub>L</sub>). Estos cebadores pueden usarse para amplificar regiones variables de cadena pesada o ligera, que pueden después insertarse en vectores tales como ImmunoZAP™H o ImmunoZAP™L (Stratagene), respectivamente. Estos vectores pueden introducirse después en sistemas de expresión basados en *E. coli*, levadura o mamífero. Pueden producirse grandes cantidades de una proteína de cadena sencilla que contiene una fusión de los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> usando estos métodos (véase Bird *et al.*, Science 242: 423-426, 1988).

Una vez que se han obtenido células que producen anticuerpos usando cualquiera de las técnicas de inmunización y otras descritas anteriormente, los genes de anticuerpos específicos pueden clonarse aislando y amplificando ADN o ARNm del mismo de acuerdo con procedimientos convencionales como se describe en el presente documento. Los anticuerpos producidos de los mismos pueden secuenciarse y las CDR identificadas y el ADN que codifica las CDR pueden manipularse como se ha descrito previamente para generar otros anticuerpos.

Preferentemente los agentes de unión se unen específicamente a esclerostina. Como con todos los agentes de unión y ensayos de unión, un experto en la materia reconoce que los diversos restos con los que un agente de unión no debería unirse de forma detectable para ser terapéuticamente eficaz y adecuado serían extensos y difíciles de

numerar. Por lo tanto, para un agente de unión divulgado en el presente documento, la expresión "se une específicamente" se refiere a la capacidad de un agente de unión para unirse a esclerostina, preferentemente esclerostina humana, con mayor afinidad que se une a una proteína de control no relacionada. Preferentemente la proteína de control es lisozima de clara de huevo de gallina. Preferentemente el agente de unión se une a esclerostina con una afinidad que es al menos 50, 100, 250, 500, 1000 o 10.000 veces mayor que la afinidad por una proteína de control. Un agente de unión puede tener una afinidad de unión por esclerostina humana de menos de o igual a  $1 \times 10^{-7}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-8}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menor de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M.

La afinidad puede determinarse por un ensayo de ELIA de afinidad. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un ensayo de BIAcore. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método cinético. En ciertas realizaciones, la afinidad puede determinarse por un método de equilibrio/solución. Dichos métodos se describen en más detalle en el presente documento o se conocen en la técnica.

Los agentes de unión de esclerostina preferentemente modulan la función de esclerostina en el ensayo basado en células descrito en el presente documento y/o el ensayo *in vivo* descrito en el presente documento y/o se unen a uno o más de los epítopos descritos en el presente documento y/o bloquean de forma cruzada la unión de uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud y/o se bloquean de forma cruzada de la unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud. En consecuencia, dichos agentes de unión pueden identificarse usando los ensayos descritos en el presente documento.

Pueden generarse agentes de unión identificando en primer lugar anticuerpos que se unan a uno o más de los epítopos proporcionados en el presente documento y/o se neutralizan en los ensayos basados en células y/o *in vivo* descritos en el presente documento y/o bloquean de forma cruzada los anticuerpos descritos en la presente solicitud y/o se bloquean de forma cruzada de la unión con esclerostina por uno de los anticuerpos descritos en la presente solicitud. Las regiones CDR de estos anticuerpos se usan después para insertar en marcos biocompatibles apropiados para generar agentes de unión a esclerostina. La parte no CDR del agente de unión puede estar compuesta de aminoácidos, o puede ser una molécula no proteica. Los ensayos descritos en el presente documento permiten la caracterización de agentes de unión. Preferentemente los agentes de unión son anticuerpos como se definen en el presente documento.

Se entenderá por un experto en la materia que algunas proteínas, tales como anticuerpos, pueden experimentar una diversidad de modificaciones postraduccionales. El tipo y alcance de estas modificaciones depende con frecuencia de la línea celular hospedadora usada para expresar la proteína así como las condiciones de cultivo. Dichas modificaciones pueden incluir variaciones en glicosilación, oxidación de metionina, formación de dicetopiperizina, isomerización de aspartato y desamidación de asparagina. Una modificación frecuente es la pérdida de un resto básico carboxilo-terminal (tal como lisina o arginina) debido a la acción de carboxipeptidasas (como se describe en Harris, R.J. Journal of Chromatography 705: 129-134, 1995).

Se describen posteriormente anticuerpos denominados Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Ab-1. "HC" se refiere a la cadena pesada y "LC" se refiere a la cadena ligera. Para algunos anticuerpos posteriores, las CDR están sombreadas en cajas y las regiones constantes (C) se muestran en negrita y cursiva.

#### Ab-D

El anticuerpo D (también denominado en el presente documento Ab-D y Mab-D) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-D se muestra en la Figura 18.

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la cadena ligera de Ab-D:

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG  
 51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD AAPTYSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:7)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-D es la siguiente:

1 GATGTCCAGA TGATTCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTTTGGGAGA  
 51 CATAGTCACC ATGACTTGCC AGGCAAGTCA GGGCACTAGC ATTAATTAA  
 101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGGAAGGCTC CTAAGCTCCT GATCTATGGT  
 151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTAGATA  
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG CCTGGAGGAT GAAGATCTGG  
 251 CAACTTATTT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGAAT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:8)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-D incluyendo el péptido señal es la siguiente:

1 MNTRAPAEFL GFLLLWFLGA RCDVQMIQSP SLSASLGDI VTMTQCASQG  
 51 TSINLNWFQQ KPGKAPKLLI YGSSNLEDGV PSRFSGSRYG TDFTLTISSL  
 101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPTVSIF PPSSEQLTSG  
 151 GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSRQNG VLNSWTDQDS KDSTYSMSST  
 201 LTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO:9)

Secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-D incluyendo la secuencia que codifica el péptido señal:

1 ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT  
 51 TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT  
 101 CTGCATCTTT GGGAGACATA GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC  
 151 ACTAGCATTAA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA  
 201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT  
 251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTCCTCTCACCAGT CAGCAGCCTG  
 301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC  
 351 GTACACGTTT GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAAACGG GCTGATGCTG  
 401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA  
 451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA  
 501 TGTCAAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAATGGC GTCCTGAACA  
 551 GTTGGACTGA TCAGGACAGC AAAGACAGCA CCTACAGCAT GAGCAGCACC  
 601 CTCACGTTGA CCAAGGACGA GTATGAACGA CATAACAGCT ATACCTGTGA  
 651 GGCCACTCAC AAGACATCAA CTTACCCCAT TGTCAAGAGC TTCAACAGGA  
 701 ATGAGTGTTA G (SEQ ID NO:10)

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la cadena pesada HC de Ab-D es la siguiente:

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT **DHYMSWVKQS** HGKSLEWIGD  
 51 INPYSGETTY NQKF~~KG~~TATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD  
 101 **YDASPFAYWG** QGTLVTVSAA **KTPPSVYPL** **APGSAAQTNS** **MVTLGCLVKG**  
 151 **YFPEPVTVTW** NSGSLSSGVH **TFPAVLQSDL** **YTLSSSVTVP** **SSTWPSETVT**  
 201 **CNVAHPASST** **KVDKKIVPRD** **CGCKPCICTV** **PEVSSVFIFP** **PKPKDVLIT**  
 251 **LTPKVTCVVV** **DISKDDPEVQ** **FSWFVDDVEV** **HTAQTPREE** **QFNSTFRSVS**  
 301 **ELPIMHQDWL** NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK **TISKTKGRPK** **APQVYTIPPP**  
 351 **KEQMAKDKVS** **LTCMITDFFP** **EDITVEWQWN** **GQPAENYKNT** **QPIMDTDGSY**  
 401 **FIYSKLVNQK** **SNWEAGNTFT** **CSVLHEGLHN** **HHTEKSLSHS** PGK (SEQ ID NO:11)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-D es:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCCT GACCACTACA  
 101 TGAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAC  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC  
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT  
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTAGTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT  
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT  
 401 CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTCAGGGC  
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG  
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA GTCTGACCTC TACACTCTGA  
 551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCAGCGA GACCGTCACC  
 601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT  
 651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT  
 701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA AGGATGTGCT CACCATTACT  
 751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC  
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC  
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT  
 901 GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG  
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA  
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG GTACACCAT TCCACCTCCC  
 5 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA  
 1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG  
 1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC  
 1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA  
 1251 TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG  
 1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-D incluyendo el péptido señal es:

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL VTPGASVKIS CKASGYTFTD  
 51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM  
 101 EIRGLTSEDS AVYYCARDYD DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA  
 151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTVN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY  
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP  
 251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH  
 301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAPIEKT  
 351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG  
 401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLVNPKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH  
 451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-D incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGAGATGCA GGTGGATCTT TCTCTTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTG GTGACGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC  
 151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAAGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCCTATT CTGGTGAAAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCACGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGTAT AGCCTACATG  
 301 GAGATCCGCG GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGATGATTAC GACGCCTCTC CGTTTGCTTA CTGGGGCCAA GGGACTCTGG  
 401 TCACTGTCTC TGCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC  
 451 CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT  
 501 CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC  
 551 TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC  
 601 ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC  
 651 CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA  
 701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA  
 751 GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC  
 801 CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG  
 851 ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC  
 901 ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC  
 951 AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT  
 1001 TCAAATGCAG GGTCAACAGT CCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC  
 1051 ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACATTCC  
 1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA  
 1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG  
 1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG  
 1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG  
 1301 CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC  
 1351 CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAATGA (SEQ ID NO:14)

5

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-D son las siguientes:

- 10 CRD-H1: DHYMS (SEQ ID NO: 39)  
 CDR-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO: 40)

CDR-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO: 41)

Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-D son:

- 5 CDR-L1: QASQGTSINLN (SEQ ID NO: 42)  
 CDR-L2: GSSNLED (SEQ ID NO: 43)  
 CDR-L3: LQHSYLPYT (SEQ ID NO: 44)

#### Ab-C

10 El anticuerpo C (también denominado en el presente documento Ab-C y Mab-C) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-C se muestra en la Figura 17. La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la Cadena Ligera de Ab-C es la siguiente:

15  
 1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL  
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW  
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV  
 151 KWKIDG~~SERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA  
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:15)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-C es:

1 GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT CTCTAGGCCT  
 51 GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTG  
 101 ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAATC  
 151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG CCAGGTTTAG  
 201 TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG  
 251 AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA GGATCCGTGG  
 301 ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG ATGCTGCACC  
 351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG  
 401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC  
 451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG  
 501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCCTCA  
 551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC  
 601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA  
 20 651 GTGTAG (SEQ ID NO:16)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-C incluyendo el péptido señal es:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD  
 51 YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH  
 101 PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT  
 151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDG~~SERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS  
 25 201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:17)

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-C incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCAGG  
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT  
 101 CTCTAGGCCT GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT  
 151 TATGATGGTG ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC  
 201 ACCCAAACCTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG  
 251 CCAGGTTTAG TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT  
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA  
 351 GGATCCGTGG ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG  
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA  
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA  
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC  
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC  
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC  
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA  
 701 ACAGGAATGA GTGTAG (SEQ ID NO:18)

Cadena pesada de Ab-C

- 5 La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-C es:

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT ~~DCYMN~~WVKQS HGKSLEWIGD  
 51 ~~INP~~FNGGT~~TY~~ NOKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDS SAVYYCARSH  
 101 ~~YYFD~~GRVPWD ~~AMDY~~WGQGS VTVSSAKTTP ~~PSVY~~PLAPGS ~~AAQT~~NSMVTL  
 151 ~~GCL~~VKGYFPE ~~PVT~~VTWNSGS ~~LSSG~~VHTFPA ~~VLQ~~SDLYTLS ~~SSV~~TVPSSTW  
 201 ~~PSE~~TVTCNVA ~~HPAS~~STKV~~VDK~~ KIVPRDCGCK ~~PCICT~~VPEVS ~~SVFIF~~PPKPK  
 251 ~~DVL~~TITLTPK ~~VTC~~VVDISK ~~DDPE~~VQFSWF ~~VDD~~VEVHTAQ ~~TQP~~REEQFNS  
 301 ~~TFRS~~VSELPI ~~MHQ~~DWLN~~GKE~~ FKCRVNSAAF ~~PAPI~~EKTISK ~~TKGR~~PKAPQV  
 351 ~~YTIP~~PPKEQM ~~AKDK~~VSLTCM ~~ITDF~~FPEDIT ~~VEWQ~~WNGQPA ~~ENY~~KNTQPI~~M~~  
 401 ~~DTD~~GSYFIYS ~~KLN~~VQKSNWE ~~AGNT~~FTCSVL ~~HEGL~~HNH~~HTE~~ KSLSHSPGK (SEQ  
 ID NO:19)

- 10 La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-C es la siguiente:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGACTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC~~T~~ GACTGCTACA  
 101 TGA~~ACT~~GGGT GAAGCAGAGC CATGGGAAGA GCCTTGAATG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCTT TCAACGGTGG TACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAC ATGCAGCTCA  
 251 ACAGCCTGAC ATCTGACGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATCCCAT  
 301 TATTACTTCG ATGGTAGAGT CCCTTGGGAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA  
 351 AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT  
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTA~~ACT~~CCAT GGTGACCCTG  
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA



501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT  
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG  
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA  
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT  
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG  
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA  
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG  
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACTTTCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA  
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG  
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT  
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC  
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG  
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG  
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC  
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA  
 (SEQ ID NO:20)

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-C incluyendo el péptido señal es:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD  
 51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
 101 QLNSLTSDDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWGQGTSTV TVSSAKTTPP  
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV  
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP  
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV  
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNAAFP  
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV  
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH  
 451 EGLHNHHTTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

5

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-C incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG  
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC  
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGGAAGAGCC TTGAATGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATCCCATTAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT  
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA  
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT  
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA  
 551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG  
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA  
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT  
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA  
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG  
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTG  
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT  
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT  
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT  
 1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG  
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG  
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC  
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC  
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT  
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG  
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

- 5 Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-C son como sigue:

CDR-H1: DCYMN (SEQ ID NO: 45)  
 CDR-H2: DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO: 46)  
 10 CDR-H3: SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO: 47)

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-C son:

- CDR-L1: KASQSVDDYDGDSYN (SEQ ID NO: 48)  
 15 CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 49)  
 CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO: 50)

#### Ab-A

- 20 El anticuerpo A (también denominado en el presente documento Ab-A y Mab-A) es un anticuerpo quimérico de ratón-conejo que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-A se muestra en la Figura 15.

Cadena Ligera de Ab-A

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-A:

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI  
51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA  
101 FGGGTEVVVK **RTDAAPTVSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK**  
**151 WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT**  
5 **201 HKTSTSPIVK SFNRNEC** (SEQ ID NO:23)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-A:

1 GCGCAAGTGC TGACCCAGAC TCCAGCCTCC GTGTCTGCAG CTGTGGGAGG  
51 CACAGTCACC ATCAATTGCC AGTCCAGTCA GAGTGTTTAT GATAACAACT  
101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAGGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT  
151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG  
201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTCACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG  
251 ATGCTGCCAC TTACTACTGT CAAGGCGCTT ATAATGATGT TATTTATGCT  
301 TTCGGCGGAG GGACCGAGGT GGTGGTCAAA CGTACGGATG CTGCACCAAC  
351 TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT GGAGGTGCCT  
401 CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT CAATGTCAAG  
451 TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGGTCCTGA ACAGTTGGAC  
501 TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC ACCCTCACGT  
551 TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG TGAGGCCACT  
601 CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA GGAATGAGTG  
10 651 TTAG (SEQ ID NO:24)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-A incluyendo el péptido señal es:

1 MDTRAPTQLL GLLLLWLPGA TFAQVLTQTP ASVSAAVGGT VTINCQSSQS  
51 VYDNNWLAWF QQKPGQPPKL LIYDASDLAS GVPSRFSGSG SGTQFTLTIS  
101 GVQCADAATY YCQGAYNDVI YAFGGGTEVV VKRTDAAPTV SIFPPSSEQL  
151 TSGGASVVCFLNNFYPKDIN VKWKIDGSER QNGVLNSWTD QDSKDSTYSM  
201 SSTLTLTKDE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC (SEQ ID NO:25)

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-A incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGGACACGA GGGCCCCCAC TCAGCTGCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC ACATTTGCGC AAGTGCTGAC CCAGACTCCA GCCTCCGTGT  
 101 CTGCAGCTGT GGGAGGCACA GTCACCATCA ATTGCCAGTC CAGTCAGAGT  
 151 GTTTATGATA ACAACTGGTT AGCCTGGTTT CAGCAGAAAC CAGGGCAGCC  
 201 TCCAAGCTC CTGATTTATG ATGCATCCGA TCTGGCATCT GGGGTCCCAT  
 251 CGCGGTTT CAG TGGCAGTGGA TCTGGGACAC AGTTCACTCT CACCATCAGC  
 301 GCGGTGCAGT GTGCCGATGC TGCCACTTAC TACTGTCAAG GCGCTTATAA  
 351 TGATGTTATT TATGCTTTCG GCGGAGGGAC CGAGGTGGTG GTCAAACGTA  
 401 CGGATGCTGC ACCAACTGTA TCCATCTTCC CACCATCCAG TGAGCAGTTA  
 451 ACATCTGGAG GTGCCTCAGT CGTGTGCTTC TTGAACAAC TCTACCCCAA  
 501 AGACATCAAT GTCAAGTGGA AGATTGATGG CAGTGAACGA CAAAATGGCG  
 551 TCCTGAACAG TTGGACTGAT CAGGACAGCA AAGACAGCAC CTACAGCATG  
 601 AGCAGCACCC TCACGTTGAC CAAGGACGAG TATGAACGAC ATAACAGCTA  
 651 TACCTGTGAG GCCACTCACA AGACATCAAC TTCACCCATT GTCAAGAGCT  
 701 TCAACAGGAA TGAGTGTTAG (SEQ ID NO:26)

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-A es:

1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI  
 51 DSGGRIDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG  
 101 QGTLVTVSSA **STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW**  
 151 **NSGSLSSGVH TFP AVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST**  
 201 **KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCVVV**  
 251 **DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL**  
 301 **NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS**  
 5 351 **LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK**  
 401 **SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK** (SEQ ID NO:27)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-A:

1 CAGTCGCTGG AGGAGTCCGG GGGTCGCCTG GTCACGCCTG GGACACCCCT  
 51 GACACTCACC TGCACAGCCT CTGGATTCTC CCTCAGTAGT TATTGGATGA  
 101 ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGGGAGGGGC TGGAATGGAT CGGAACCAT  
 151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAAG GCCGATTCAC  
 201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA  
 251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTTGTGGGGC  
 301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT  
 351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCCC AACTAACTCC ATGGTGACCC  
 401 TGGGATGCCT GGTCAAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG  
 451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA  
 501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT  
 551 GGCCAGCGA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC  
 601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT  
 651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA  
 701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA  
 751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA  
 801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA  
 851 GCACTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC  
 901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC  
 951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG  
 1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT  
 1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG  
 1101 GCAGTGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA  
 1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG  
 1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG  
 1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCCTCT CCTGGTAAAT  
 1301 GA (SEQ ID NO:28)

La secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-A incluyendo el péptido señal es:

1 METGLRWLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSSY  
 51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGGRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS  
 101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQNSM  
 151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS  
 201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP  
 251 KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ  
 301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA  
 351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ  
 401 PIMNTNGSYF VYSKLNQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP  
 451 GK (SEQ ID NO:29)

5

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-A incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT  
 51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA  
 101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT

151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG  
 201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAAGGCC  
 251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT  
 301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTC TGTGCCAGAA ATTGGAACCT  
 351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC  
 401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCCAAC TAACTCCATG  
 451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT  
 501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCCAGCTG  
 551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC  
 601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG  
 651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGAAGC  
 701 CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA  
 751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT  
 801 TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GTCCAGTTC AGCTGGTTTG  
 851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG  
 901 TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA  
 951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTTCC  
 1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT  
 1051 CCACAGGTGT ACACATTCC ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA  
 1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG  
 1151 TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG  
 1201 CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC GTCTACAGCA AGCTCAATGT  
 1251 GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC  
 1301 ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT  
 1351 GGTAAATGA (SEQ ID NO:30)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-A son las siguientes:

5

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO: 51)  
 CDR-H2: TIDSGGRDYSWAKG (SEQ ID NO: 52)  
 CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-A son:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)  
 CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)  
 CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO: 56)

15

Ab-A se humanizó y se denomina Anticuerpo 1 (también denominado en el presente documento Ab-1), que tiene las siguientes secuencias:

20

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de LC de Ab-1 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT  
 GCCACATTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC

GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG  
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC  
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTACTGACT  
TTACCCTCACAATTTCTGTCTCTCCAGCCGGAAGATTTGCCACTTACTATTGTCAAG  
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA  
CGT (SEQ ID NO:74)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de LC de Ab-1 incluyendo el péptido señal es:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGDRVTTTCQSSQSVYDNNWLA  
WYQKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQAYN  
DVIYAFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

La secuencia de ácido nucleico de la región variable de HC de Ab-1 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT  
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG  
TCTCTCTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG  
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCCGGAGGCCGTA  
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTCACCATTTCGCGGACAACTCCAAA  
AATACCATGTACCTCCAGATGAAGTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA  
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC  
(SEQ ID NO:76)

La secuencia de aminoácidos de la región variable de HC de Ab-1 incluyendo el péptido señal es:

METGLRWLLLVAVLKGVHCEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLS<sup>SYWMN</sup>WVR  
QAPGKGLEWVG<sup>TIDSGGR</sup>TDYASWAKGRFTISRDN SKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC  
ARN<sup>NWL</sup>WGQGT<sup>LVTVSS</sup> (SEQ ID NO:77)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-1 son las siguientes:

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO: 51)  
CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO: 52)  
CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-1 son:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)  
CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)  
CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO: 56)

#### Ab-B

El anticuerpo B (también denominado en el presente documento Ab-B y Mab-B) es un anticuerpo de ratón que muestra unión de alta afinidad con esclerostina. El patrón de unión de BIAcore de Ab-B se muestra en la Figura 16.

#### Cadena Ligera de Ab-B

La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-B es:

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSSASSSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT  
 51 SNLGFVGP PAR FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQOR STYPPTFGAG  
 101 TKLELKRA DA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID  
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
 201 TSPIVKSEFN NEC (SEQ ID NO:31)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de LC de Ab-B es:

1 CAAATTGTTT TCACCCAGTC TCCAACAATC GTGTCTGCAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACC CTAATCTGCA GTGCCAGTTC AAGTGTAAGT TTCGTGGACT  
 101 GGTTCCAGCA GAAGCCAGGC ACTTCTCCCA AACGCTGGAT TTACAGAACA  
 151 TCCAACCTGG GTTTTGGAGT CCCTGCTCGC TTCAGTGGCG GTGGATCTGG  
 201 GACCTCTCAC TCTCTCACA TCAGCCGAAT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA  
 251 CTTATTACTG CCAGCAAAGG AGTACTTACC CACCCACGTT CGGTGCTGGG  
 301 ACCAAGCTGG AACTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
 5 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID NO:32)

La secuencia de aminoácidos de LC de Ab-B incluyendo el péptido señal es:

1 MHFQVQIFSF LLISASVIVS RGQIVLTQSP TIVSASPGEK VTLICSSASS  
 51 VSFVDWFQOK PGTSPKRWIY RTSNLGFVGP ARFSGGSGT SHSLTISRME  
 101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTIVSIFP PSSEQLTSGG  
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:33)

10

La secuencia de ácido nucleico de LC de Ab-B incluyendo la secuencia codificante del péptido señal es:

1 ATGCATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCCTCAGT  
 51 CATAGTGTCC AGAGGGCAA TGTGTTCTCAC CCAGTCTCCA ACAATCGTGT  
 101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCCTAA TCTGCAGTGC CAGTTCAAGT  
 151 GTAAGTTTCG TGGACTGGTT CCAGCAGAAG CCAGGCACTT CTCCCAAACG  
 201 CTGGATTTAC AGAACATCCA ACCTGGGTTT TGGAGTCCCT GCTCGCTTCA  
 251 GTGGCGGTGG ATCTGGGACC TCTCACTCTC TCACAATCAG CCGAATGGAG  
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAGTGCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC



351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAAC T GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGAAGTATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:34)

Cadena Pesada de Ab-B

5 La secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-B:

1 QVTLKESGPG ILOPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGVIR HPSGKNLEWL  
 51 AHIWWDDVCR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI  
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGT VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL  
 151 GCLVKGYPFE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVCK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFFPKPK  
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI  
 401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNNHTE KSLSHSPGK (SEQ  
 ID NO:35)

La secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de HC de Ab-B:

10

```

1  CAGGTTACTC TGAAAGAGTC TGGCCCTGGG ATATTGCAGC CCTCCCAGAC
51 CCTCAGTCTG ACTTGTTCTT TCTCTGGGTT TTCACTGAGC ACTTCTGGTA
101 TGGGTGTAGG CTGGATTCTG CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG
151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG
201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA
251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAAA CTAACCTCCAT GGTGACCCTG
451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCCAA
651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCCC AAAGCCCAAG
751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
901 ACTTTCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTG CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
(SEQ ID NO:36)

```

La secuencia de aminoácidos de HC de Ab-B incluyendo el péptido señal:

5

```

1  MGRLTSSFLI LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSLT CSFSGFSLST
51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
101 LKIANVDIAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQGTSTV IVSSAKTTPP
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNNSGSL SSGVHTFPAV
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)

```

La secuencia de ácido nucleico de HC de Ab-B incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

```

1  ATGGGCAGGC TTACTTCTTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCCTTCT CTGGGTTTTC ACTGAGCACT
151 TCTGGTATGG GTGTAGGCTG GATTCGTCAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCCAACAG CCAGGTATTC
301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCAGAG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAC TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

```

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-B son las siguientes:

5

CDR-H1: TSGMGVVG (SEQ ID NO: 57)  
 CDR-H2: HIWWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO: 58)  
 CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO: 59)

10 Las secuencias de CDR de región variable de cadena ligera de Ab-B son:

CDR-L1: SASSSVSFVD (SEQ ID NO: 60)  
 CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO: 61)  
 CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO: 62)

15

Los anticuerpos divulgados en el presente documento se unen a regiones de esclerostina humana que son importantes para la actividad *in vivo* de la proteína. La unión de un anticuerpo con esclerostina puede correlacionarse con aumentos de, por ejemplo, la densidad mineral ósea conseguida mediante el uso del anticuerpo *in vivo* tal como se describe en los Ejemplos 5 y 9 (ratones) y en el Ejemplo 12 (mono). Los aumentos de al menos uno de formación de hueso, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea pueden también conseguirse mediante el uso del anticuerpo *in vivo* tal como se describe en los Ejemplos 5 y 9 (ratones) y Ejemplo 12 (mono). Puesto que la unión de un anticuerpo con esclerostina se determina principalmente por sus secuencias

20

de CDR, puede generarse un anticuerpo con todas o algunas de las secuencias de CDR divulgadas en un marco apropiado, donde el anticuerpo conserva la capacidad para unirse específicamente con esclerostina, y puede esperarse conseguir aumentos de, por ejemplo, la densidad mineral ósea. Dichos anticuerpos son útiles en el tratamiento de afecciones humanas o animales que están provocadas por, asociadas con, o dan como resultado al menos uno de baja formación de hueso, baja densidad mineral ósea, bajo contenido mineral óseo, baja masa ósea, baja calidad ósea y baja fuerza ósea. Se conocen por los expertos en la materia métodos para construir y expresar anticuerpos y fragmentos de los mismos que comprenden CDR de la presente invención.

La presente divulgación se refiere por lo tanto en una realización a un anticuerpo aislado, incluyendo Ab-A, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente con esclerostina y donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:51 para CDR-H1, SEQ ID NO:52 para CDRH2 y SEQ ID NO:53 para CDR-H3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena pesada en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:51 para CDR-H1, SEQ ID NO:52 para CDRH2 y SEQ ID NO:53 para CDR-H3.

Cuando en anticuerpos está presente una cadena ligera, la cadena ligera puede ser cualquier cadena complementaria adecuada y puede seleccionarse en particular de una cadena ligera donde el dominio variable comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:54 para CDR-L1, SEQ ID NO:55 para CDR-L2 y SEQ ID NO:56 para CDR-L3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena ligera en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:54 para CDR-L1, SEQ ID NO:55 para CDR-L2 y SEQ ID NO:56 para CDR-L3.

La presente divulgación se refiere además a un anticuerpo aislado, incluyendo Ab-B, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente con esclerostina y donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:57 para CDR-H1, SEQ ID NO:58 para CDRH2 y SEQ ID NO:59 para CDR-H3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena pesada en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:57 para CDR-H1, SEQ ID NO:58 para CDRH2 y SEQ ID NO:59 para CDR-H3.

Cuando en anticuerpos está presente una cadena ligera, la cadena ligera puede ser cualquier cadena complementaria adecuada y puede seleccionarse en particular de una cadena ligera donde el dominio variable comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:60 para CDR-L1, SEQ ID NO:61 para CDR-L2 y SEQ ID NO:62 para CDR-L3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena ligera en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:60 para CDR-L1, SEQ ID NO:61 para CDR-L2 y SEQ ID NO:62 para CDR-L3.

La presente invención se refiere además a un anticuerpo aislado, incluyendo Ab-C, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente con esclerostina y donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:45 para CDR-H1, SEQ ID NO:46 para CDRH2 y SEQ ID NO:47 para CDR-H3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena pesada en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:45 para CDR-H1, SEQ ID NO:46 para CDRH2 y SEQ ID NO:47 para CDR-H3.

Cuando en anticuerpos está presente una cadena ligera, la cadena ligera puede ser cualquier cadena complementaria adecuada y puede seleccionarse en particular de una cadena ligera donde el dominio variable comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:48 para CDR-L1, SEQ ID NO:49 para CDR-L2 y SEQ ID NO:50 para CDR-L3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena ligera en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:48 para CDR-L1, SEQ ID NO:49 para CDR-L2 y SEQ ID NO:50 para CDR-L3.

La presente invención también se refiere a un anticuerpo aislado, incluyendo Ab-D, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente con esclerostina y donde el dominio variable de la cadena pesada comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:39 para CDR-H1, SEQ ID NO:40 para CDRH2 y SEQ ID NO:41 para CDR-H3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena pesada en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:39 para CDR-H1, SEQ ID NO:40 para CDRH2 y SEQ ID NO:41 para CDR-H3.

Cuando en anticuerpos está presente una cadena ligera, la cadena ligera puede ser cualquier cadena complementaria adecuada y puede seleccionarse en particular de una cadena ligera donde el dominio variable comprende al menos una CDR que tiene las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO:42 para CDR-L1, SEQ ID NO:43 para CDR-L2 y SEQ ID NO:44 para CDR-L3. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender un dominio variable de cadena ligera en el que las CDR consisten en al menos uno de los péptidos de SEQ ID NO:42 para CDR-L1, SEQ ID NO:43 para CDR-L2 y SEQ ID NO:44 para CDR-L3.

Se describen posteriormente anticuerpos anti-esclerostina adicionales. Para algunas de las secuencias de

aminoácidos las regiones determinantes de complementariedad (CDR) están sombreadas en cajas y las regiones constantes están en negrita y cursiva.

Ab-2 Las secuencias de la LC y HC del Anticuerpo 2 (también denominado Ab-2) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-2:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-2:

1 QIVLSQSPAI LSTSPGEKVT MTCRASSSVY YMH<sup>WY</sup>QQKPG SSPKPWIY<sup>AT</sup>  
 51 <sup>SN</sup>LASGVPVR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYC<sup>Q</sup>QW SSDPLTFGAG  
 101 TKLELK<sup>RADA</sup> APTV<sup>SIFPPS</sup> SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINV<sup>KWKID</sup>  
 151 *GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS*  
 201 *TSPIVKSFNR NEC* (SEQ ID NO:117)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-2:

1 CAAATTGTTC TCTCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT  
 101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCTGGAT TTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTGCG TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG  
 201 GACCTCTTAC TCTCTCAAA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA  
 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG  
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID  
 NO:118)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-2 incluyendo el péptido señal:

1 MDFQVQIFS LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS  
 51 VYYMH<sup>WY</sup>QQK PGSSPKPWIY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE  
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPT<sup>V</sup>SIFP PSSEQLTSGG  
 151 ASVVCFLNNF YPKDINV<sup>KWK</sup> IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-2 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT  
 51 CATTATGTCC AGGGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCAATCCTGT  
 101 CTACATCTCC AGGGGAGAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 GTATATTACA TGCACTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC  
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA  
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG  
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGACTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:120)

Cadena Pesada de Ab-2

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-2:

1 EVQVQQSGPE LVKPGASVKL SCTASGFNIK ~~DYF~~HWVKQR PEQGLEWIGR  
 51 ~~EDPEDGESDY~~ ~~APKFQDKAIM~~ TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED  
 101 ~~YDGIYTFEPY~~ WGQGT LTVS AAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV  
 151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET  
 201 VTCNVAHPAS STKVDDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLV  
 251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS  
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP  
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG  
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID  
 NO:121)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-2:

1 GAGGTTTCAGG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCTC  
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CAACATTAAA GACTACTTTA  
 101 TACACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG  
 151 CTTGATCCTG AGGATGGTGA AAGTGATTAT GCCCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGCCATTATG ACAGCAGACA CATCATCCAA CACAGCCTAT CTTCAGCTCA  
 251 GAAGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTATTGTGA GAGAGAGGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTT TTTTCCTTAC TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC  
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCC CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCTA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGGAATGGC  
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:122)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-2 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQVQQSGPEL VKPGASVKLS CTASGFNIKD  
 51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL  
 101 QLRSLTSEDY AIYYCEREDY DGTYTFFPYW GQGTLLTVSA AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCTV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-2 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG  
 101 GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGGCC TGGAGTGGAT  
 201 TGGAAGGCTT GATCCTGAGG ATGGTGAAAG TGATTATGCC CCGAAGTTCC  
 251 AGGACAAGGC CATTATGACA GCAGACACAT CATCCAACAC AGCCTATCTT  
 301 CAGCTCAGAA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ATTGTGAGAG  
 351 AGAGGACTAC GATGGTACCT ACACCTTTTT TCCTTACTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTTCATCTT CCCCCAAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGAAGTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTAAGTGGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID  
 NO:124)

#### Ab-3

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 3 (también denominado en el presente documento Ab-3) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-3

- 10 Secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-3:

1 EIVLTQSPAL MAASPGEKVT ITCVSSTIS SNHLHWFQOK SDTSPKPWIY  
 51 GTSNLEASGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG  
 101 AGTKLELRRA *DAAPT*VSIFP *PSSEQL*TSGG *ASVVC*FLNMF YPKDINVKWK  
 151 *IDG*SERQNGV *LNSWTDQ*DSK *DSTYS*MSSTL *TLTKDEY*ERH NSYTCEATHK  
 201 *TSTSP*IVKSF NRNEC (SEQ ID NO:125)

- 15 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-3:



1 GAAATTGTGC TCACCCAGTC TCCAGCACTC ATGGCTGCAT CTCCGGGGGA  
 51 GAAGGTCACC ATCACCTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAACCACT  
 101 TGCACCTGGT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTTAT  
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG  
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG  
 251 CTGCCACTTA TTAAGTGTCAA CAGTGGAGTA GTTACCCACT CACGTTTCGGC  
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC  
 351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG  
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG  
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA  
 501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC ACGTTGACCA  
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG  
 601 ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ  
 ID NO:126)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-3 incluyendo el péptido señal:

1 MDFHVQISF MLISVTVILS SGEIVLTQSP ALMAASPGEK VTITCSVSST  
 51 ISSNHLHWFQ QKSDTSPKPW IYGTSNLASG VPVRFSGSGS GTSYSLTISS  
 101 MEAEDAATYY CQQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPT VSI FPPSSEQLTS  
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSE RQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS  
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:127)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-3 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC ATGTGCAGAT TTCAGCTTC ATGCTAATCA GTGTCACAGT  
 51 CATTGTTGCC AGTGGAGAAA TTGTGCTCAC CCAGTCTCCA GCACTCATGG  
 101 CTGCATCTCC GGGGGAGAAG GTCACCATCA CCTGCAGTGT CAGTTCAACT  
 151 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTCAG ACACCTCCCC  
 201 CAAACCCTGG ATTTATGGCA CATCCAACCT GGCTTCTGGA GTCCCTGTTC  
 251 GCTTCAGTGG CAGTGGATCT GGGACCTCTT ATTCTCTCAC AATCAGCAGC  
 301 ATGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGTCAACAGT GGAGTAGTTA  
 351 CCCACTCACG TTCGGCGCTG GGACCAAGCT GGAGCTGAGA CGGGCTGATG  
 401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT  
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT  
 501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA  
 551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC  
 601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG  
 651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA  
 701 GGAATGAGTG TTAG (SEQ ID NO:128)

#### Cadena pesada de Ab-3

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-3:

1 EVQLQQSGAE LVRPGALVKL SCTASDFNIK DFYLHWMRQR PEQGLDWIGR  
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKATL TTDTSNTAY LQLSGLTSET TAVYYCSREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGAGTT ITVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM  
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHTE KSLSHSPGK (SEQ  
 ID NO:129)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-3:

1 GAGGTTTCAGC TGCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTTGTGAGGC CAGGGGCCTT  
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC  
 101 TACACTGGAT GAGGCAGCGG CCTGAACAGG GCCTGGACTG GATTGGAAGG  
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGCCACTCTT ACAACAGACA CATCTCCAA CACAGCCTAC CTGCAGCTCA  
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGACC ACTGCCGTCT ATTACTGTTC TAGAGAGGCG  
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCGC  
 351 AGGGACCACA ATCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT  
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCAT GGTGACCCTG  
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA  
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT  
 5 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG  
 601 CCCAGCGAGA CCGTCCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA  
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT  
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG  
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA  
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG  
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACTTTCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA  
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG  
 1051 TACACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT  
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC  
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG  
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG  
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC  
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA  
 (SEQ ID NO:130)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-3 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD  
 51 FYLHWMRQRP EQGLDWIGRI DPENGD TLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL  
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP  
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV  
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDDK IVPRDCGCKP  
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV  
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP  
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV  
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH  
 451 EGLHNHHTTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-3 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACTT GTGAGGCCAG  
 101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT  
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC  
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG  
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG  
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT  
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA  
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT  
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA  
 551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG  
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA  
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT  
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA  
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTA CTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTG  
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA  
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT  
 5 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGA ACT TCCCATCATG CACCAGGACT  
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT  
 1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG  
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG  
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC  
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC  
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT  
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG  
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:132)

#### Ab-4

- 10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 4 (también denominado en el presente documento Ab-4) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-4

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-4:

5  
1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY  
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP **SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKI**  
**151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT**  
**201 STSPIVKSFN RNEC** (SEQ ID NO:133)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-4:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTAA  
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC  
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC  
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
10 NO:134)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-4 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP **SSEQLTSGGA**  
**151 SVVCFLNNFY PKDINVWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT**  
**201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC** (SEQ ID NO:135)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-4 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT

101 CTCTGGGAGA CAGGGICTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:136)

Cadena Pesada de Ab-4

- 5 Secuencias de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-4:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLEWIG  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLG  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTSKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:137)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-4:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:138)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-4 incluyendo el péptido señal:

5

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQNN GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTTPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-4 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTACAGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CT AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:140)

Ab-4 se humanizó para generar Ab-5.

#### Ab-5

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 5 (también denominado en el presente documento Ab-5) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-5

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-5:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQDIS NYLNWYQOKP GKAPKLLIYY  
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV  
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
 201 LSSPVTKSFN R GEC (SEQ ID NO:141)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-5:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA  
 51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA  
 101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTTACTAT  
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC  
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCTCT CCTCCAACCA GAAGATTTTG  
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GCGGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC  
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT  
 351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTACC TCTGTTGTGT  
 401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG  
 451 GATAACGCCC TCCAATCGGG TAACTCCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA  
 501 CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG CTGAGCAAAG  
 551 CAGACTACGA GAAACACAAA GTCTACGCCT GCGAAGTCAC CCATCAGGGC  
 601 CTGAGCTCGC CCGTCACAAA GAGCTTCAAC AGGGGAGAGT GT (SEQ ID  
 NO:142)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-5 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVPALL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD  
 51 ISNYLNWYQQ KPGKAPKLLI YYTSRLLSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISL  
 101 QPEDFATYYC QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG  
 151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLST  
 201 LTLKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:143)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-5 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT  
 101 CCGCATCCGT AGGCGACCGC GTAACCATAA CATGTAGAGC ATCTCAAGAT  
 151 ATTTCCAACCT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA  
 201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT  
 251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTTC CACTCACTAT TTCCTCCCTC  
 301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC  
 351 ATACACATTC GCGGGCGGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG  
 401 CACCATCTGT CTTATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA  
 451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA  
 501 AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA  
 551 GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC  
 601 CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA  
 651 AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG  
 701 GAGAGTGT (SEQ ID NO:144)

Cadena Pesada de Ab-5

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5:



1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC  
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG  
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK  
 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS  
 301 TFRVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV  
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML  
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ  
 ID NO:145)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5 sin lisina carboxi-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC  
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG  
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK  
 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS  
 301 TFRVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV  
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML  
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ  
 ID NO:392)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-5:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG  
 51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTACA GATTACAACA  
 101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA  
 151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG  
 201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC  
 251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG  
 301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTT GATGTTTGGG GCCAGGGAAC  
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGTG CCTCCACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCCC  
 401 TGGCGCCCTG CTCCAGGAGC ACCTCCGAGA GCACAGCGGC CCTGGGCTGC  
 451 CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAAGTCAAG  
 501 CGCTCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTA CAGTCCTCAG  
 551 GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAACTTCGGC  
 601 ACCCAGACCT ACACCTGCAA CGTAGATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT  
 651 GGACAAGACA GTTGAGCGCA AATGTTGTGT CGAGTGCCCA CCGTGCCAG  
 701 CACCACCTGT GGCAGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCC AAAACCCAAG

751 GACACCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACGTGCG TGGTGGTGA  
 801 CGTGAGCCAC GAAGACCCCG AGGTCCAGTT CAACTGGTAC GTGGACGGCG  
 851 TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCAC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC  
 901 ACGTTCCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTT GTGCACCAGG ACTGGCTGAA  
 951 CGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGGCCTC CCAGCCCCCA  
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGGC AGCCCCGAGA ACCACAGGTG  
 1051 TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC AGGTCAGCCT  
 1101 GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTACCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGGG  
 1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAATAACA AGACCACACC TCCCATGCTG  
 1201 GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACCG TGGACAAGAG  
 1251 CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG CATGAGGCTC  
 1301 TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ  
 ID NO:146)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-5 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVRQAP GQGLEWMGEI NPNSGGAGYN QKFKGRVTMT TDTSTSTAYM  
 101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV  
 151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ  
 201 SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKCCVECP  
 251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV  
 301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP  
 351 APIEKTISKI KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV  
 401 EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH  
 451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-5 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG  
 101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT  
 151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGGAATGGAT  
 201 GGGCGAAATT AACCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA  
 251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACACAA GCACTTCAAC AGCATATATG  
 301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCACG  
 351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTTCGAT GTTTGGGGCC  
 401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC  
 451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT  
 501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA  
 551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GCGGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTACAG  
 601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA  
 651 CTTGCGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA  
 701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCCACCG  
 751 TGCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAA  
 801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGC GTGG  
 851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG  
 901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT  
 951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACAGGACT  
 1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA  
 1051 GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC  
 1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG  
 1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG  
 1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACACCTCC  
 1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCCT CTACAGCAAG CTCACCGTGG  
 1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT  
 1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG  
 1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

#### Dominios variables de Ab-5:

5

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDISNYLNWYQQKP GKAPKLLIYY  
 51 TSRLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKVEIK (SEQ ID NO:376)

10

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA  
 51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA  
 101 ATTGGTACCA AAAAAAACC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTACTAT  
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC  
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG  
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GCGGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC  
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA A (SEQ ID NO:377)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de la cadena pesada de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE  
51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG  
101 YDDIYDDWYF DVWGQGTTVT VSS (SEQ ID NO:378)

5 La secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-5 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG  
51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTACA GATTACAACA  
101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA  
151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG  
201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC  
251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG  
301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTC GATGTTTGGG GCCAGGGAAC  
351 AACAGTTACC GTCTCTAGT (SEQ ID NO:379)

10 Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-5 son las siguientes:

CDR-H1: DYNMH (SEQ ID NO: 245)  
CDR-H2: EPNNSGGAGYNQKFKG (SEQ ID NO: 246)  
CDR-H3: LGYDDIYDDWYFDV (SEQ ID NO: 247)

15

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-5 son:

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO: 78)  
CDR-L2: YTSRLLS (SEQ ID NO: 79)  
CDR-L3: QQGDTLPYT (SEQ ID NO: 80)

20

#### Ab-6

25 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 6 (también denominado en el presente documento Ab-6) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-6

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-6:

30

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWFQQKP DGTLKLLIFY  
51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG  
101 GTKLEIRRAD AAPT~~V~~SIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINV~~K~~WKI  
151 DGSE~~R~~QNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:149)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-6:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAAGTC TTAAACTCCT GATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:150)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-6 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS  
 51 NYLWFFQQKP DGTLLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ  
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:151)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-6 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAAGTC TTAAACTCCT  
 201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC  
 351 GTTCGGGGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:152)

#### Cadena Pesada de Ab-6

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-6:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHVVKQN QGKSLEWIGE  
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLY  
 101 YDGSYEDWYE DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:153)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-6:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAACAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TAGTGGCTAC AACCAAAAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGTC  
 301 TACGATGGCA GCTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 5 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:154)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-6 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQNNQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFTYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-6 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGA CA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CTTCCCAGC TGCTCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCGCG TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 5 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:156)

#### Ab-7

- 10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 7 (también denominado en el presente documento Ab-7) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-7

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-7:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY  
 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:157)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-7:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC AATTATTTAT  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT GATCTACTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG GAAGATATTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID  
 NO:158)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-7 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT  
 51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ  
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:159)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-7 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC  
 151 AATTATTTAT ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT  
 201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG  
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC



351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GT (SEQ ID NO:160)

Cadena Pesada de Ab-7

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-7:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE  
 51 INPNSGGAGY NQQFKGKATL TVDKSSRTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YVGNVEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP APIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:161)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-7:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCACTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGTTGGTA ATTAAGGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID  
 NO:162)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-7 incluyendo el péptido señal:

5

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKQIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMTD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-7 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAATGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGCAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGGAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GTTGGTAATT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGAÇAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CT AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAA  
 (SEQ ID NO:164)

#### Ab-8

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 8 (también denominado en el presente documento Ab-8) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-8

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-8:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQOKP DGTFKLLIFY  
 51 [TSRLLS]GVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD *AAPT*VSIFPP *SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINV*KWKI  
 151 *DG*SERQNGVL *NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT*  
 201 *STSPIVKSFN RNEC* (SEQ ID NO:165)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-8:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:166)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-8 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLWYQQKP DGTFLKLLFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:167)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-8 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:168)

#### Cadena Pesada de Ab-8

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-8:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLDWIGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:169)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-8:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCACCTGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGACTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:170)

5

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-8 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQNN GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-8 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

5

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCAGTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAGAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATC CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:172)

#### Ab-9

- 10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 9 (también denominado en el presente documento Ab-9) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-9

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-9:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY  
 51 TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:173)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-9:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTAA  
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID  
 NO:174)

10

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-9 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:175)

15 Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-9 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TTAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GT (SEQ ID NO:176)

Cadena Pesada de Ab-9

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-9:

1 EVQLQQSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQT QGKTLEWIGE  
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG  
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT  
 201 ITCNVAHPAS STKVDKKIEP RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI  
 251 KDVLMISLSP MVTCTVVVDVS EDDPDVHVSW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN  
 301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKGVPVRAPO  
 351 VYVLPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTEPV  
 401 LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNYSYCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK  
 (SEQ ID NO:177)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-9:



1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGACTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATC~~ACT~~ACT GACTACAACA  
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AAC~~C~~AGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAA~~A~~ACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGA~~A~~CTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC  
 551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC  
 601 ATCACCTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA  
 651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG  
 701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC  
 751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTCACGT GTGTGGTGGT  
 801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA  
 851 ACGTGGAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC  
 901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT  
 951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC  
 1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG  
 1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTCAC  
 1101 TCTGACCTGC ATGATCACAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT  
 1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAGTC  
 1201 CTGGACTCTG ATGGTCTT~~A~~ CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA  
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCA~~G~~TG GTCCACGAGG  
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTAAA  
 (SEQ ID NO:178)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-9 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRSLTSEDS AVYYCAKLG~~Y~~ DDIYDDWYFD VWGAGTTVT~~V~~ SSAKTTAPSV  
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ  
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSP~~T~~HKPCPP  
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVL~~M~~ISLSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVS~~W~~F  
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL  
 351 PAPIERTISK PKGPVRAPQV YVLPPPEEEM TTKQVTLTCM ITDFMPEDIY  
 401 VEW~~T~~NNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV  
 451 HEGLHNHHTT KSFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-9 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGA~~A~~CTA ATGAAGCCTG

101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA  
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT  
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCCAGC TCTCCTGCAG  
 601 TCTGGCCTCT ACACCCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CCTGGCCCAG  
 651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCACCC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAGA GGGTCCCCAA CACATAAACC CTGTCCTCCA  
 751 TGCCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC  
 801 AAAGATCAAG GATGTACTCA TGATCTCCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG  
 851 TGGTGGTGGA TGTGAGCGAG GATGACCCAG ATGTCCATGT CAGCTGGTTC  
 901 GTGAACAACG TGGAAGTACA CACAGCTCAG ACACAAACCC ATAGAGAGGA  
 951 TTACAACAGT ACTATCCGGG TGGTCAGTGC CCTCCCCATC CAGCACCAGG  
 1001 ACTGGATGAG TGGCAAGGAG TTCAAATGCA AGGTCAACAA CAAAGCCCTC  
 1051 CCAGCGCCCA TCGAGAGAAC CATCTCAAAA CCCAAAGGGC CAGTAAGAGC  
 1101 TCCACAGGTA TATGTCTTGC CTCCACCAGA AGAAGAGATG ACTAAGAAAC  
 1151 AGGTCACTCT GACCTGCATG ATCACAGACT TCATGCCTGA AGACATTTAC  
 1201 GTGGAGTGGA CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAAACTACA AGAACACTGA  
 1251 ACCAGTCCTG GACTCTGATG GTTCTTACTT CATGTACAGC AAGCTGAGAG  
 1301 TGGAAAAGAA GAACTGGGTG GAAAGAAATA GCTACTCCTG TTCAGTGGTC  
 1351 CACGAGGGTC TGCACAATCA CCACACGACT AAGAGCTTCT CCCGGACTCC  
 1401 GGGTAAA (SEQ ID NO:180)

#### Ab-10

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 10 (también denominado en el presente documento Ab-10) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-10

- 10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-10:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYENWYQOKP DGTFKLLIFY  
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:181)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-10:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT TATCTTCTAC  
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:182)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-10 incluyendo el péptido señal:

5 1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS  
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ  
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPL SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-10 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT  
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA  
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC  
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:184)

#### Cadena Pesada de Ab-10

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-10:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLIEWIGE  
 51 INPNSGGAGY NOKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YDDYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:185)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-10:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA  
 5 101 TGCCTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:186)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-10 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWVKQNNQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM  
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTPP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-10 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCAGTGAC  
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT  
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATGGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 5 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGTCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCGCG TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTG AGCCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:188)

#### Ab-11

- 10 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 11 (también denominado en el presente documento Ab-11) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-11

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-11:

1 QIVLSQSPAF LSVSPGDKVT MTCRASSSIS YIHWFQQKPG SSPRSWIYAT  
51 SNLASGVPGR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG  
101 TKLELKRA DA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID  
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:189)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-11:

1 CAAATTGTTT TCTCCCAGTC TCCAGCATTC CTGTCTGTAT CTCCAGGGGA  
51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
101 GGTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA  
151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGGTTCG CTTAGTGGCA GTGGGTCTGG  
201 GACCTCTTAC TCTCTCACA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGCTGCCA  
251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG  
301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT  
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT  
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT  
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG  
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG  
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA  
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID  
NO:190)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-11 incluyendo el péptido señal:

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AFLSVSPGDK VTMTCRASSS  
51 ISYIHWFQQK PGSSPRSWIY ATSNLASGVP GRFSGSGSGT SYSLTISRVE  
101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG  
151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL  
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:191)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-11 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT  
 51 CATAATGTCC AGAGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCATTCCTGT  
 101 CTGTATCTCC AGGGGATAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 ATAAGTTACA TACACTGGTT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAGATC  
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTCGCTTCA  
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG  
 301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC  
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT  
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT  
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT  
 551 GGACTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCTC  
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC  
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG  
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Cadena Pesada de Ab-11

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-11:

1 EVQLQOSGAD LVQPGASVKV SCTASGFDIK ~~DYYTHWMKQR~~ PDQGLEWIGR  
 51 ~~VDPDNGETEF~~ ~~APKFP~~GKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED  
 101 ~~YDGYT~~WFPY WGQGLVTVS ~~AAKTPPSVY~~ ~~PLAPG~~SAAQT NSMVTLGCLV  
 151 ~~KGYFPEPVTV~~ ~~TWNSG~~SLSSG ~~VHTFPAVLQS~~ ~~DL~~YTLSSSVT VPSSTWPSET  
 201 ~~VTCNVAHPAS~~ ~~STKVD~~KKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLV  
 251 ~~ITLTPKVTCV~~ ~~VVDISKDDPE~~ ~~VQFSWFVDDV~~ ~~EVHTAQ~~TQPR EEQFNSTFRS  
 301 ~~VSELPIMHQD~~ ~~WLNGKEFKCR~~ ~~VNSAAFPAPI~~ ~~EKTISK~~TKGR PKAPQVYTIP  
 351 ~~PPKEQMAKDK~~ ~~VSLTCMITDF~~ ~~FPEDITVEWQ~~ ~~WNGQPAENYK~~ ~~NTQPIMDTDG~~  
 401 ~~SYFIYSKLVN~~ ~~QKSNWEAGNT~~ ~~FTCSVLHEGL~~ ~~HNHHT~~EKSLS HSPGK (SEQ ID  
 NO:193)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-11:

1 GAAGTTCAGC TGCAACAGTC TGGGGCAGAC CTTGTGCAGC CAGGGGCCTC  
 51 AGTCAAGGTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTACAACTCA  
 251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGA CTGCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC

601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCTAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAAATGGGC  
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-11 incluyendo el péptido señal:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD  
 51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEFK PKFPGKATFT TDTSSNTAYL  
 101 QLRGLTSEDY AIYYCGREDY DGTYTWFPYW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPMIDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-11 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:



1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT  
 51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG  
 101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAAGGAC  
 151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT  
 201 TGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC  
 251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA  
 301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG  
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACACC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CCTGAAGACA TTAAGTGGGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID  
 NO:196)

#### Ab-12

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 12 (también denominado en el presente documento Ab-12) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-12

- 10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-12:

1 DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQOKP DGTVKLLIFY  
 51 TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTEPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:197)

- 15 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-12:

1 GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA  
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAGCTCCT GATCTTCTAC  
 151 ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC  
 201 TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA GATGATGCTG  
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG  
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT  
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT  
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT  
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA  
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG  
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGAÇA  
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID  
 NO:198)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-12 incluyendo el péptido señal:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGSRC DLQMTQTTSS LSASLGDRVIT ISCRASQDIS  
 51 NYLWNWYQQKP DGTVKLLIFY TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ  
 101 DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA  
 151 SVVCFLNNFY PKDINVWKWI DGSRQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT  
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:199)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-12 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG  
 51 TTCCAGATGT GATCTCCAGA TGAÇACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT  
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC  
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCA TTAAGCTCCT  
 201 GATCTTCTAC ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTTCAGTG  
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA  
 301 GATGATGCTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC  
 351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA  
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC  
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA  
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA  
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG  
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC  
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT  
 701 GTTAG (SEQ ID NO:200)

#### Cadena Pesada de Ab-12

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-12:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE  
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG  
 101 YYGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC  
 151 LVKGYFPEPV TWTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSTWPS  
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV  
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF  
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT  
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT  
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID  
 NO:201)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-12:

1 GAGGTCCAGT TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA  
 101 TGCAGTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG  
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAGT TCAAAGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC  
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC  
 301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC  
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC  
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC  
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG  
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCTG CAGTCTGACC  
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC  
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA  
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG  
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG  
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTACAG TGTGTTGTGG TAGACATCAG  
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG  
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC  
 901 CGCTCAGTCA GTGAACCTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA  
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC  
 5 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG  
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA  
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA  
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG  
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA  
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID  
 NO:202)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-12 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSWTFLL LSGTSGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD  
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM  
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY YGNIEDWYFD VWGAGTTTVTV SSAKTTTPPSV  
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ  
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKKIV PRDCGCKPCI  
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVDD  
 301 VEVHTAQTPP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP  
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW  
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG  
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-12 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTTCGGGTGT  
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC  
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT  
 201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA  
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTCGAT GTCTGGGGCG  
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC  
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT  
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA  
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG  
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG  
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA  
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA  
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA  
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG  
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATAGATGAT  
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA  
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT  
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC  
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG  
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTGAGCCATCAT  
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA  
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC  
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG  
 1401 A (SEQ ID NO:204)

5

#### Ab-13

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 13 (también denominado en el presente documento Ab-13) son las siguientes:

10

Cadena Ligera de Ab-13

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-13:

1 QIVLTQSPAI MSASPGEKVT MTCRASSSVT SSYLNWYQQK PGSSPKLWIY  
 51 STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKLEIKRA DAAPT~~VSIFP~~ PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK  
 151 IDGSE~~RQNGV~~ LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK  
 201 TSTSPIVKS~~F~~ NRNEC (SEQ ID NO:205)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-13:

1 CAGATTGTTT TCACCCAGTC TCCAGCAATC ATGTCTGCAT CTCCAGGGGA  
 51 GAAGGTCACC ATGACCTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTAAC TCCAGTTACT  
 101 TGAAGTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCAACT CTGGATTAT  
 151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG  
 201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG  
 251 CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCGGT  
 301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC  
 351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAT ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG  
 401 TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG  
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGACTGATCA  
 501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA  
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG  
 601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID  
 NO:206)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-13 incluyendo el péptido señal:

1 MDSQVQIFSF LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGEK VTMTCRASSS  
 51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTISS  
 101 VEAEDAATYY CQYDFFPST FGGGTKLEIK RADAAPT~~VSIFP~~ PSSEQLTS  
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSE~~RQNGV~~ LNSWTDQD SKDSTYSMS  
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-13 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGAATCTC AAGTGCAGAT TTTAGCTTC CTTCTAATCA GTGCCTTAGT  
 51 CAAATGTCC AGAGGACAGA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA GCAATCATGT  
 101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCATGA CCTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 GTAACCTCCA GTTACTTGAA CTGGTACCAG CAGAAGCCAG GATCTTCCCC  
 201 CAACTCTGG ATTTATAGCA CATCCAACCT GGCTTCAGGA GTCCCAGCTC  
 251 GCTTCAGTGG CAGTGGGTCT GGGACCTCTT ACTCTCTCAC AATCAGCAGT  
 301 GTGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGCCAGCAGT ATGATTTTTT  
 351 CCCATCGACG TTCGGTGGAG GCACCAAGCT GGAAATCAAG CGGGCTGATG  
 401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT  
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT  
 501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA

551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC  
 601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG  
 651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATCGTCAAG AGCTTCAACA  
 701 GGAATGAGTG T (SEQ ID NO:208)

Cadena Pesada de Ab-13

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-13:

1 EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGESLEWIGD  
 51 INPYNDDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET  
 101 AVITTNAMDY WGQGTSVTVS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV  
 151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET  
 201 VTCNVAHPAS STKYDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL  
 251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS  
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP  
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG  
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTKSL SLS HSPGK (SEQ ID  
 NO:209)

- 10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-13:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGGCTTC  
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACTACA  
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGAGAGA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT  
 151 ATTAATCCTT ACAACGATGA TACTACCTAC AACCACAAGT TCAAGGGCAA  
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAA CACAGCCTAC ATGCAGCTCA  
 251 ACAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGAGACG  
 301 GCCGTTATTA CTACGAATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT  
 351 CACCGTCTCC TCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC  
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAAC AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC  
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAC CTGGATCCCT  
 501 GTCCAGCGGT GTGCAACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA  
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC  
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAGG TGGACAAGAA  
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG  
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC  
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA  
 801 TGATCCCAGG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA  
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA  
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT  
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA  
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA  
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT  
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC  
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC  
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC  
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC  
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-13 incluyendo el péptido señal:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFD  
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYND DTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM  
 101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP  
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD  
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT  
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE  
 301 VHQAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE  
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW  
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNQV KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH  
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-13 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT  
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG  
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC  
 151 TACTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAGAGAGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGAGATATT AATCCTTACA ACGATGATAC TACCTACAAC CACAAGTTCA  
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAACAC AGCCTACATG  
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA  
 401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA  
 451 CTGGCCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG  
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG  
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC  
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG  
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA  
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT  
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA  
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTCGTAGA TGATGTGGAG  
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT  
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA  
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCA CTTTCCCTGC CCCCATCGAG  
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC  
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT  
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTAATGTGGA GTGGCAGTGG  
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC  
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT  
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC  
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AA (SEQ ID  
 NO:212)

Ab-13 se humanizó para generar Ab-14.

- 5 Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 14 (también denominado en el presente documento Ab-14) son las siguientes:

Cadena Ligera de Ab-14

- 10 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-14:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSTVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY  
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  
 151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVIYACEVTHQ  
 201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:213)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-14:



1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA  
 51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC  
 101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC  
 151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG  
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTAATATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT  
 251 TCGCCACTTA TTAATGCCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA  
 301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT  
 351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAGT GCCTCTGTTG  
 401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG  
 451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA  
 501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA  
 551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG  
 601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID  
 NO:214)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-14 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS  
 51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS  
 101 LQPEDFATYY CQQYDFFPST FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS  
 151 GTASVCLLN NFYPREKAVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS  
 201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:215)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-14 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGCTGAC CCAGAGCCCC AGCTTCCTTT  
 101 CCGCATCCGT TGGTGACCGA GTAACAATCA CATGCCGCGC CTCATCTTCA  
 151 GTTACATCTT CTTATCTTAA TTGGTATCAA CAAAACCAG GAAAAGCACC  
 201 TAAACTTCTT ATATACTCTA CATCTAATCT CGCATCAGGA GTTCCCTCTC  
 251 GATTTTCAGG ATCTGGATCA GGCACAGAAT TTACACTTAC TATATCATCA  
 301 CTCCAACCAG AAGACTTCGC CACTTATTAC TGCCAACAAT ACGATTTTTT  
 351 TCCAAGCACA TTCGGAGGAG GTACAAAAGT AGAAATCAAG CGTACGGTGG  
 401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT  
 451 GGAAGTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC  
 501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG  
 551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC  
 601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AACACAAAG TCTACGCCTG  
 651 CGAAGTCAAC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA  
 701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:216)

#### Cadena Pesada de Ab-14

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT ~~DYYMN~~WVRQA PGQRLEWMGD  
 51 ~~INPYNDDTTY NHKFK~~GRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET  
 101 ~~AVITTNAMDY WGQGT~~TVTVS ~~SASTKGPSVF PLAPCSRSTS~~ *ESTAALGCLV*  
 151 *KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ*  
 201 *TYTCNVDHKP SNTKV*DKTVE RKCCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 *LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF*  
 301 *RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT*  
 351 *LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS*  
 401 *DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK* (SEQ ID NO:217)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14 sin lisina carboxilo-terminal:

5

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT ~~DYYMN~~WVRQA PGQRLEWMGD  
 51 ~~INPYNDDTTY NHKFK~~GRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET  
 101 ~~AVITTNAMDY WGQGT~~TVTVS ~~SASTKGPSVF PLAPCSRSTS~~ *ESTAALGCLV*  
 151 *KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ*  
 201 *TYTCNVDHKP SNTKV*DKTVE RKCCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  
 251 *LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF*  
 301 *RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT*  
 351 *LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS*  
 401 *DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPG* (SEQ ID NO:393)

Secuencia de ácido de nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-14:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG  
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA  
 101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC  
 151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG  
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACTTT  
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAACT  
 301 GCCGTTATTA CTAATAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT  
 351 TACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC  
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC  
 451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAACCT CAGGCGCTCT  
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT  
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG  
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA  
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACCAC  
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAACC CAAGGACACC  
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TGCCTGGTGG TGGACGTGAG  
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG  
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC  
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA  
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC  
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG  
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA  
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC  
 1201 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG  
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA  
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID  
 NO:218)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-14 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD  
 51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYND DTTYN HKFKGRVTIT RDT SASTAYM  
 101 ELSSLRSED T AVYYCARETA VITTNAMDY W GQGTTVT VSS ASTKGPSVFP  
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS  
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNV DHKPS NTKVDK TVER KCCVECPPCP  
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG  
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLT VVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP  
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW  
 401 ESNGQPENNY KTT PPM L DSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA  
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-14 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTC AAGAAACCTG  
 101 GAGCAAGCGT AAAGGTTAGT TGCAAAGCAT CTGGATACAC ATTTACCGAC  
 151 TACTA CATGA ATTGGGTACG ACAAGCCCCT GGACAAAGAC TTGAATGGAT  
 201 GGGAGACATT AACCCCTATA ACGACGACAC TACATACAAT CATAAATTTA  
 251 AAGGAAGAGT TACAATTACA AGAGATACAT CCGCATCAAC CGCCTATATG  
 301 GAACTTTCCT CATTGAGATC TGAAGACACT GCTGTTTATT ACTGTGCAAG  
 351 AGAAACTGCC GTTATTACTA CTAACGCTAT GGATTACTGG GGTCAAGGAA  
 401 CCACTGTTAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC  
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG  
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGAACTCAG  
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA  
 601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG  
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG  
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCCA  
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA  
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG  
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC  
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA  
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT  
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC  
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG  
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT  
 1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA  
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT  
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA  
 (SEQ ID NO:220)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-14 son:

- 5
- CDR-H1: DYYMN (SEQ ID NO: 296)  
 CDR-H2: DINPYNDDTTYNHKFKG (SEQ ID NO: 297)  
 CDR-H3: ETAVITINAMD (SEQ ID NO: 298)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-14 son:

- CDR-L1: RASSSVTSSYLN (SEQ ID NO: 284)  
 CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO: 285)  
 CDR-L3: QQYDFFPST (SEQ ID NO: 286)

15 Dominios variables de Ab-14

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVITCRASSSVTSSYLNWYQQK PGKAPKLLIY  
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTSSLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG  
 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:380)

Secuencia de ADN del dominio variable de cadena ligera de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA  
 51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC  
 101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC  
 151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG  
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTA CTATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT  
 251 TCGCCACTTA TTA CTGCCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA  
 301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAG (SEQ ID NO:381)

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DY YMNWVRQA PGQRLEWMGD  
 51 INPYNDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET  
 101 AVITTNAMDY WGQGT TVTVS S (SEQ ID NO:382)

Secuencia de ADN del dominio variable de cadena pesada de Ab-14 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG  
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA  
 101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC  
 151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG  
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAAC TTT  
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT  
 301 GCCGTTATTA CTACTAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT  
 351 TACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:383)

Ab-3 se humanizó para generar Ab-15.

#### Ab-15

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 15 (también denominado en el presente documento Ab-15) son las siguientes:

#### Cadena Ligera de Ab-15:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-15:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCVSSTIS SNHLHWFQOK PGKAPKSLIY  
 51 GTSNLAGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG  
 101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  
 151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ  
 201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:221)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-15:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA  
 51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC  
 101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC  
 151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG  
 201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT  
 251 TCGCAACCTA TTA CTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC  
 301 GGC GGCAAA AAGTAGAAAT TAAACGTACG GTGGCTGCA C CATCTGTCTT  
 351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT GCCTCTGTTG  
 401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG  
 451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA  
 501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA  
 551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG  
 601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID  
 NO:222)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-15 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWL RGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCSVSST  
 51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS  
 101 LQPEDFATYY CQQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS  
 151 GTASVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS  
 201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVT K SFNRGEC (SEQ ID NO:223)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-15 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT  
 51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT  
 101 CAGCATCCGT AGGCGATAGA GTTACAATAA CATGCAGCGT ATCATCAACT  
 151 ATATCATCAA ATCATCTTCA TTGGTTCCAA CAGAAACCCG GCAAAGCACC  
 201 TAAATCACTT ATATACGGCA CATCAAATCT CGCATCAGGC GTTCCTTCAA  
 251 GATTTTCAGG CTCTGGCTCA GGCACCGACT TTA CTCTTAC AATATCCTCC  
 301 CTCCAACCCG AAGACTTCGC AACCTATTAC TGTCAACAAT GGTCCTCATA  
 351 TCCACTCACA TTTGGCGGCG GCACAAAAGT AGAAATTAAG CGTACGGTGG  
 401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT  
 451 GGAAGTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC  
 501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG  
 551 AGAGTGTCAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC  
 601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AACACAAAG TCTACGCCTG  
 651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA  
 701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:224)

Cadena Pesada de A-15

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR  
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  
 151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  
 301 NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTTTP  
 401 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  
 451 K (SEQ ID NO:225)

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15 sin lisina carboxilo-terminal:

5

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR  
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA  
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  
 151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  
 301 NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTTTP  
 401 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  
 451 (SEQ ID NO:394)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-15:

10

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC

51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC  
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG  
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG  
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG  
 351 TGGCACCTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT  
 401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG  
 451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA  
 501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTACAGT  
 551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC  
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC  
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCCACCGT  
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCTT CCCCCCAAAA  
 751 CCCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCGTGGGTCA CGTGCCTGGT  
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG  
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC  
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG  
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG  
 1001 CCCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA  
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT  
 1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCCAGCGAC ATCGCCGTGG  
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC  
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA  
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCATG  
 1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT  
 1351 AAA (SEQ ID NO:226)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-15 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASDFNIKD  
 51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM  
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP  
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV  
 201 LQSSGLYSLS SVVTVPSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC  
 251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTI EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW  
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVSVSLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG  
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI  
 401 AVEWESNGQP ENNYKTPPM LDSDSGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV  
 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-15 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:



1 ATGGA CTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC  
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 TGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC  
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG  
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT  
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA  
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC  
 501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCC GAACCG GTGACGGTGT  
 551 CGTGGA ACTC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC  
 601 CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC  
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA  
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC  
 751 CCACCGTGCC CAGCACACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC  
 801 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCAQGT  
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG  
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA  
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC  
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC  
 1051 CTCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG  
 1101 AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCATC CCGGGAGGAG ATGACCAAGA  
 1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC  
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACA ACT ACAAGACCAC  
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTTCTCTAC AGCAAGCTCA  
 1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG  
 1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC  
 1401 TCCGGGTAAA (SEQ ID NO:228)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-15 son:

- 5
- CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO: 290)
  - CDR-H2: RIDPENGDTLYDPKFQD (SEQ ID NO: 291)
  - CDR-H3: EADYFHDGTSYWFYFDV (SEQ ID NO: 292)

10 Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-15 son:

- CDR-L1: SVSSTTSSNHLH (SEQ ID NO: 278)
- CDR-L2: GTSNLAS (SEQ ID NO: 279)
- CDR-L3: QQWSSYPLT (SEQ ID NO: 280)

15 Dominios variables de Ab-15

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCSVSSTIS SNHEHWFQQK PGKAPKSLIY  
 51 GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG  
 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:384)

20

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA  
51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC  
101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC  
151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG  
201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT  
251 TCGCAACCTA TTAGTGTC AAATGGTCTT CATATCCACT CACATTTGGC  
301 GCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAA (SEQ ID NO:385)

5

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR  
51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARE  
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:386)

10 Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-15 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC  
101 TACTACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG  
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA  
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG  
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG  
351 TGGCACCTG GTCACCGTCT CTAGT (SEQ ID NO:387)

Ab-11 se humanizó para generar Ab-16.

15

Ab-16

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 16 (también denominado en el presente documento Ab-16) son las siguientes:

20

Cadena Ligera de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-16:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT  
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDLTFGGG  
101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD  
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEEKHKV YACEVTHQGL  
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:229)

25

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-16:

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
 101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG  
 201 GACAGAATTC ACTCTCACA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA  
 251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT  
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC  
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT  
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTCACAG AGCAGGACAG  
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG  
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG  
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:230)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-16 incluyendo el péptido señal:

5 1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS  
 51 ISYIHWYQQK PGKAPKLLIY ATSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ  
 101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT  
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL  
 201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:231)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-16 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT  
 51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGTTGAC CCAGTCTCCA TCCTTCCTGT  
 101 CTGCATCTGT AGGAGACAGA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT  
 151 ATAAGTTACA TACACTGGTA TCAGCAAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT  
 201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCA TCAAGGTTCA  
 251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCAC TCACAATCAG CAGCCTGCAG  
 301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TTAGTGTGAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT  
 351 CACGTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC  
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC T  
 451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT  
 501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG  
 551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCCTG  
 601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT  
 651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG  
 701 AGTGT (SEQ ID NO:232)

#### Cadena Pesada de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDY~~YIH~~WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED  
 101 YDGT~~YTW~~FPY WGQGT~~LV~~TVS SASTKGPSVF *PLAPCSRSTS* *ESTAALGCLV*  
 151 *KDYFPEPVTV* *SWNSGALTSG* *VHTFPAVLQS* *SGLYSLSSVV* *TVPSSNFGTQ*  
 201 *TYTCNV~~DH~~KP* *SNTKVDKTVE* *RKCCVEC~~PP~~C* *PAPPVAGPSV* *FLFPPKPKDT*  
 251 *LMISRTPEVT* *CVVVDVSHED* *PEVQFNWYVD* *GVEVHNAKTK* *PREEQFNSTF*  
 301 *RVVSVLT~~VV~~H* *QDWLNGKEYK* *CKVSNKGLPA* *PIEKTISKTK* *GQPREPQVYT*  
 351 *LPPSREEMTK* *NQVSLTCLVK* *GFYPSDIAVE* *WESNGQ~~PE~~NN* *YKTT~~PP~~MLDS*  
 401 *DGSFFLYSKL* *TVDKSRWQ~~Q~~G* *NVFSCSV~~M~~HE* *ALHNHYTQKS* *LSLSPGK* (SEQ ID NO:233)

5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16 sin lisina carboxilo-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDY~~YIH~~WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED  
 101 YDGT~~YTW~~FPY WGQGT~~LV~~TVS SASTKGPSVF *PLAPCSRSTS* *ESTAALGCLV*  
 151 *KDYFPEPVTV* *SWNSGALTSG* *VHTFPAVLQS* *SGLYSLSSVV* *TVPSSNFGTQ*  
 201 *TYTCNV~~DH~~KP* *SNTKVDKTVE* *RKCCVEC~~PP~~C* *PAPPVAGPSV* *FLFPPKPKDT*  
 251 *LMISRTPEVT* *CVVVDVSHED* *PEVQFNWYVD* *GVEVHNAKTK* *PREEQFNSTF*  
 301 *RVVSVLT~~VV~~H* *QDWLNGKEYK* *CKVSNKGLPA* *PIEKTISKTK* *GQPREPQVYT*  
 351 *LPPSREEMTK* *NQVSLTCLVK* *GFYPSDIAVE* *WESNGQ~~PE~~NN* *YKTT~~PP~~MLDS*  
 401 *DGSFFLYSKL* *TVDKSRWQ~~Q~~G* *NVFSCSV~~M~~HE* *ALHNHYTQKS* *LSLSPG* (SEQ ID NO:395)

10 Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-16:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTA CTGTGC GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT  
 351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC  
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC  
 451 AAGGACTACT TCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGA ACT CAGGCGCTCT  
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT  
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG  
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA  
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACAC  
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAACC CAAGGACACC  
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGGTGGTGG TGGACGTGAG  
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG  
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC  
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA  
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA  
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC  
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG  
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA  
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC  
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG  
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA  
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID  
 NO:234)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-16 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFDIKD  
 51 YYIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPDNGETEF A PKFPGKVTMT TDTSISTAYM  
 101 ELSRLRSDDT AVYYCAREDY DGTYTWFPYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP  
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSQV HTFPAVLQSS  
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP  
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG  
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP  
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW  
 401 ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA  
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-16 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCTGA CATTAAAGGAC  
 151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC  
 251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG  
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA  
 401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC  
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG  
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCT TGGAAGTCAG  
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCCTCA  
 601 GGAAGTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG  
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG  
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA  
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA  
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG  
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC  
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG  
 951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA  
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC  
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAGGG CAGCCCCGAG AACACAGGT  
 1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC  
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG  
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT  
 1251 GGAAGTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA  
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT  
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ  
 ID NO:236)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-16 son:

- 5 CDR-H1: DYYIH (SEQ ID NO: 293)  
 CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFP (SEQ ID NO: 294)  
 CDR-H3: EDYDGTWTFPY (SEQ ID NO: 295)

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-16 son:

- 10 CDR-L1: RASSSISYIH (SEQ ID NO: 281)  
 CDR-L2: ATSNLAS (SEQ ID NO: 282)  
 CDR-L3: QQWSSDPLT (SEQ ID NO: 283)

#### 15 Dominios variables de Ab-16

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWHYQQKPG KAPKLLIYAT  
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLOPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG  
 101 TKVEIK (SEQ ID NO:388)

20 Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA  
 51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT  
 101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA  
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG  
 201 GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA  
 251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAA (SEQ ID NO:389)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYH WVRQA PGQGLEWIGR  
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVVYCARED  
 101 YDGTYTWEPY WGQGTILVTVS S (SEQ ID NO:390)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-16 (sin secuencia señal):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC  
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA  
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG  
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA  
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC  
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT  
 351 CACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:391)

Los anticuerpos adicionales se denominan en el presente documento Anticuerpos 17-22 (también denominados en el presente documento Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21 y Ab-22). La región constante Kappa para todas las regiones VK de Ab-17, Ab-19 y Ab-21 es la siguiente:

1 TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPKDVNVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQD  
 15 SKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO:323)

La Región Constante Pesada para todas las regiones VH de los anticuerpos, 17, 19 y 21 es la siguiente:

1 AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS  
 DLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF  
 PPKPKDVLITITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS  
 VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD  
 KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQKSNWEA  
 20 GNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:324)

En las siguientes secuencias de aminoácidos de anticuerpos, los aminoácidos sombreados en cajas representan regiones determinantes de complementariedad (CDR) y los aminoácidos subrayados representan péptidos señal.

#### Ab-17

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

1 MDFQVOIFSFMLISVTVLSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWSQQK  
 SGTSPKLWYGTSLNLSGVPVRFSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWTFYTFG  
 SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGTCACAGTCATATTG  
TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG  
GAGAAGGTCACCATCACCTGCAGTGTGAGCTCGAGTATAAGTTCCAGCAACTTACA  
CTGGTCCCAGCAGAAGTCAGGAACCTCCCCAAACTCTGGATTTATGGCACATCCA  
ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTTCGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC  
TCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT  
GGACTACTACGTATACGTTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID  
NO:300)

5 Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDY~~Y~~IHWVK  
QRPEQGLEWIGRIDPDNGESTYVPKFQGKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIYYCGR  
EGLDYGDY~~Y~~AVDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO:301)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-17 incluyendo el péptido señal:

10 ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA  
GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA  
GTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATACTGGGTGAA  
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGATAATGGTG  
AAAGTACATATGTCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA  
TCCAACACAGCCTACCTACAACCTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTA  
TTATTGTGGGAGAGAGGGGCTCGACTATGGTGACTACTATGCTGTGGACTACTGGG  
GTCAAGGAACCTCGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:302)

Ab-17 se humanizó para generar Ab-18.

15 Ab-18

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

20 MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCSVSSSISSSNLHWYQ  
QKPGKAPKLLIYGTSLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTF  
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG  
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTCTGAGCGCGAGCGTGG  
GCGATCGCGTGACCATACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG  
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAAG  
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT  
TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGC  
AGTGGACCACCACTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAAACGT (SEQ  
ID NO:304)

25 Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:



MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYIHWVR  
QAPGQGLEWMGRIDPDNGESTYYPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY  
CAREGLDYGDYYAVDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO:305)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-18 incluyendo el péptido señal:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG  
 CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG  
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT  
 GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCGATTGATCCGGATAACG  
 GCGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC  
 AGCACCAGCACCGCGTATATGGAACGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT  
 GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG  
 GGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-18 (sin secuencia señal):

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCSVSSSISSNLHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLSGVPS  
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTTYTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-18 (sin secuencia señal):

GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT  
 GACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC  
 AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG  
 AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC  
 CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA  
 CCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAAACGT (SEQ ID NO:369)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-18 (sin secuencia señal):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE  
STYYPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYYAVDYWG  
QGLTLTVSS (SEQ ID NO:370)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-18 (sin secuencia señal):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA  
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGTG  
 CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCGATTGATCCGGATAACGG  
 CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA  
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAACGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG  
 TATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTGG  
 GGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

#### Ab-19

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVNISCRASQDISSYLNWYQQK  
PDGTVKLLIYSTSRLNSGVPSRFSSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG  
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT  
GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG  
TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAAACTGGTATCAG  
CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAAACTC  
AGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT  
TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGATATTAAGC  
ATCCGACGTTGCGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYIMHWVKQ  
KPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSEGSAVYYCA  
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:309)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-19 incluyendo el péptido señal:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT  
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA  
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCACTGACTACATTATGCACTGGGTGAA  
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTTACAATGATG  
ATACTGAATACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCCACTGACTTCAGACAAATCC  
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT  
TACTGTGCAAGATCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG  
ACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:310)

- 15 Ab-19 se humanizó para generar el Anticuerpo 20 (también denominado en el presente documento Ab-20) y el Anticuerpo 23 (también denominado en el presente documento Ab-23).

#### Ab-20

- 20 Versión de IgG4

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISSYLNWYQQK  
PGKAPKLLIYSTSRLNSGVPSRFSSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG  
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT  
GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG  
TCACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC  
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG  
GGGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA  
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAAACACC  
CTACGTTTCGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYMHWVRQ  
APGQGLEWMGYINPYNDDTEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED  
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:313)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-20 incluyendo el péptido señal:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT  
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA  
GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTTACCTTCACCGACTATATTATGCACTGGGTGCG  
TCAGGCCCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCCTTATAATGATG  
ACACCGAATAACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTCACGATTACCGCGGACAAATCC  
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA  
TTACTGTGCGCGTTTCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG  
GACTCTGGTTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

#### Ab-23

Versión de IgG2

#### Cadena Ligera:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-23:

**1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS**  
**51 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG**  
**101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD**  
**151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL**  
**201 SSPVTKSFNR GEC** (SEQ ID NO:341)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-23:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGTGA  
 51 CCGTGTCAACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAA  
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT  
 151 ACTTCCCGTT TGAATAGTGG GGTCCCATCA CQCTTCAGTG GCAGTGGCTC  
 201 TGGGACAGAT TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG  
 251 CAACTTACTA CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGC  
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT  
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC  
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT  
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTACAG AGCAGGACAG  
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG  
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG  
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:342)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-23 incluyendo el péptido señal:

1 MDMRVPALL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD  
 51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YTSRLNSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL  
 101 QPEDFATYYC QQDIKHPFTG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT  
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL  
 201 TLSKADYEKH KUYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:343)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-23 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGACATGA GGGTGCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTGTGGCT  
 51 GAGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTGT  
 101 CTGCATCTGT AGGTGACCGT GTCACCATCA CTTGCCGCGC AAGTCAGGAT  
 151 ATTAGCAGCT ATTTAAATTG GTATCAGCAG AAACCAGGGA AAGCCCCTAA  
 201 GCTCCTGATC TATTCTACTT CCCGTTTGA TAGTGGGGTC CCATCACGCT  
 251 TCAGTGGCAG TGGCTCTGGG ACAGATTTC CTCTCACCAT CAGCAGTCTG  
 301 CAACCTGAAG ATTTTGCAAC TTAATACTGT CAACAGGATA TTAAACACCC  
 351 TACGTTCGGT CAAGGCACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC  
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAT  
 451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT  
 501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG  
 551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG  
 601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT  
 651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG  
 701 AGTGT (SEQ ID NO:344)

#### Cadena Pesada:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY  
 51 INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI  
 101 YYYDAPFAYW GQGLTVTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**  
**151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT**  
**201 YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL**  
**251 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR**  
**301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL**  
**351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD**  
**401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID**  
 NO:345)

Secuencia de aminoácidos de forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23 sin lisina carboxilo-terminal:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY  
 51 INPYNDDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI  
 101 YYYDAPFAYW GQGLTVTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**  
**151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT**  
**201 YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL**  
**251 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR**  
**301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL**  
**351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSD**  
**401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID**  
 NO:396)

5

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-23:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC  
 51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTA  
 101 TGCACTGGGT GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTAT  
 151 ATCAACCCTT ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCG

201 TGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA  
 251 GCAGCCTGCG CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATT  
 301 TATTACTACG ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC  
 351 CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC CTGGCGCCCT  
 401 GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG CCTGGTCAAG  
 451 GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCG TGGAACCTCAG GCGCTCTGAC  
 501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA GGACTCTACT  
 551 CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG CACCCAGACC  
 601 TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG TGGACAAGAC  
 651 AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA GCACCACCTG  
 701 TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC  
 751 ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA  
 801 CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC  
 851 ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG CACGTTCCGT  
 901 GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCA GACTGGCTGA ACGGCAAGGA  
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA  
 1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG  
 1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT  
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG  
 1151 GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT GGACTCCGAC  
 1201 GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA  
 1251 GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC  
 1301 ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:346)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-23 incluyendo el péptido señal:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPSSSVKVS CKASGFTFTD  
 51 YIMHWVRQAP GQGLEWMGYI NPYNDDEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM  
 101 ELSSLRSEDY AVYYCARSIY YYDAPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL  
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG  
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVRK CCVECPCPA  
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV  
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI  
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTL PPSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE  
 401 SNGQPENNYK TTPMMLDSG SFFLYSKLT VDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL  
 451 HNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:347)

5

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-23 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGA CTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC  
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG  
 101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTCACCGAC  
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GTTCAAGGGC TTGAGTGGAT  
 201 GGGCTATATC AACCTTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA  
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG  
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG  
 351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCC GTTTGTC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC  
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCATCGGT CTCCCCCTG  
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCCC TGGGCTGCCT  
 501 GGTCAAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG  
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA  
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC  
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG  
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAA TGTTGTGTCG AGTGCCACC GTGCCAGCA  
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCTC TCCCCC CAA AACCCAAGGA  
 801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG  
 851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG  
 901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC  
 951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG  
 1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCATC  
 1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAGAAC CACAGGTGTA  
 1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA  
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG  
 1201 AGCAATGGGC AGCCGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA  
 1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA  
 1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG  
 1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (SEQ ID  
 NO:348)

Las secuencias de CDR (región determinante de complementariedad) en la región variable de la cadena pesada de Ab-23 son las siguientes:

CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO: 269)  
 CDR-H2: YINPYNDTEYNEKFKG (SEQ ID NO: 270)  
 CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO: 271)

Las secuencias de CDR de región variable de la cadena ligera de Ab-23 son:

CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO: 239)  
 CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO: 240)  
 CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO: 241)

Dominios variables de Ab-23:

Secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera de Ab-23 (sin secuencia señal):

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS  
 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG  
 TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-23 (sin secuencia señal):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTC  
ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA  
GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT  
TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT  
TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA  
CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG  
AGATCAAA (SEQ ID NO:365)

5

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-23 (sin secuencia señal):

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA  
PGQGLEWMGYINPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED  
TAVYYCARSIIYYDAPFAYW GQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:366)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-23 (sin secuencia señal):

10

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA  
GGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTATGCACTGGGT  
GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT  
ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCGTGTCACGATT  
ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGCG  
CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATTTATTACTACG  
ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCTAGT (SEQ ID  
NO:367)

Ab-21

15 Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

MKSQTQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVTTITCKASQDVFTAVAWYQ  
QKPGQSPKLLIYWASTRIITGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQYSSYPLT  
FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

20

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTTGAA  
GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG  
GGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA  
ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA  
CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA  
TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT  
ATCCTCTCACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:

MGWNWIFFLMAVVTGVNSEVQLQOSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYIMHWV  
KORPEQGLEWIGRIDPENGDIYDPKFKQKASITTDSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCA  
YDAGDPAWFTYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:317)

25

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-21 incluyendo el péptido señal:



ATGGGATGGAAGTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA  
 GAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTTAGTCAA  
 GTTGTCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA  
 GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG  
 ATATTATATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC  
 TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT  
 TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT  
 CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

Ab-21 se humanizó para producir Ab-22.

#### Ab-22

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVFTAVAW  
YQQKPGKAPKLLIWASTRHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYP  
LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG  
 CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG  
 GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG  
 TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC  
 CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA  
 CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTTCGACCTATTATTGCCAGCAGT  
 ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ  
 ID NO:320)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIMHWV  
RQAPGGGLEWIGRIDPENGDIYDPKEQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC  
AYDAGDPAWETWYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:321)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-22 incluyendo el péptido señal:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG  
 CGAAGTGAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG  
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGT  
 GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAAC  
 GCGGATATTATTTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC  
 AGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT  
 GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG  
 CACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de Ab-22 (sin secuencia señal):

DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCKASQDVF TAVAWYQQKP GKAPKLLIW  
 ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSSYPLTFGG  
 GTKVEIKR (SEQ ID NO:336)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena ligera de Ab-22 (sin secuencia señal):

5 GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT  
 GACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTATCAGC  
 AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTGCTGATTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC  
 GCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCAT  
 TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT  
 ATCCGCTGACCTTTGGCGGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ ID NO:337)

Secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de Ab-22 (sin secuencia señal):

10 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYMHVVRQA  
 PGQGLEWIGRIDPENGDIY DPKFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD  
 TAVYYCAYDAGDPAWFTYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO:338)

Secuencia de ADN de dominio variable de cadena pesada de Ab-22 (sin secuencia señal):

15 GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA  
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGTG  
 CGCCAGGCGCGGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGGAACG  
 GCGATATTATTTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA  
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG  
 TATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC  
 ACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339).

Para Ab-18, Ab-20 y Ab-22, la región constante kappa humana de cadena ligera es la siguiente:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD  
 SKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC\* (SEQ ID NO:325)

y la región constante gamma-4 humana de cadena pesada es la siguiente:

20 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS  
 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGPCCPPCPAPEFLGGPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN  
 TYRVSVELTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE  
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR  
 WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK\* (SEQ ID NO:326)

La región bisagra contiene la mutación Ser-241-Pro para mejorar la estabilidad de la bisagra (Angal S *et al.*, (1993),  
 Mol Immunol, 30 (1), 105-108).

#### Ab-24

Las secuencias de las LC y HC del Anticuerpo 24 (también denominado en el presente documento Ab-24) son las  
 siguientes:

Cadena Ligera:

Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-24:

5 1 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL  
 51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH PVEEEDITTY YCQQSNE~~DPF~~  
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV  
 151 KWKIDG~~SERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA  
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:350)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la LC de Ab-24:

1 GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT CTCTAGGGCA  
 51 GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTA  
 101 CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAA~~ACTC~~  
 151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG CCAGGTTTAG  
 201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG  
 251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTC  
 301 ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AACGGGCTG ATGCTGCACC  
 351 AACTGTATCC ATCTTCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG  
 401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC  
 451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG  
 501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCCTCA  
 551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC  
 601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA  
 10 651 GTGTTAG (SEQ ID NO:354)

Secuencia de aminoácidos de la LC de Ab-24 incluyendo el péptido señal:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD  
 51 YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH  
 101 PVEEEDITTY YCQQSNE~~DPF~~ TFGGGTKLEI KRADAAPT~~VS~~ IFPPSSEQLT  
 151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDG~~SERQ~~ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS  
 201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:355)

15 Secuencia de ácido nucleico de la LC de Ab-24 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCAGG  
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT  
 101 CTCTAGGGCA GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT  
 151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC  
 201 ACCCAAETC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG  
 251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT  
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA  
 351 GGATCCGTTT ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AACGGGCTG  
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA  
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCAAAGA  
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC  
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC  
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAAÇGACATA AÇAGCTATAC  
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA  
 701 ACAGGAATGA GTGTAG (SEQ ID NO:356)

Cadena Pesada de Ab-24:

- 5 Secuencia de aminoácidos de la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-24:

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT **TYWMN**WVKQR PGQGLEWIGM  
 51 **IHP**SAEIRL **DQKFKDK**ATL TLDKSSSTAY MHL**SG**PTSVD SAVYYCAR**SG**  
 101 **EWG**SMDYW**GQ** GTSVT**VSSAK** **TPPSVYPLA** **PGSAAQTNSM** **VTLGCLVKGY**  
 151 **FPEPVTVTWN** **SGSLSSGVHT** **FPAVLQSDLY** **TLSSSVTVPS** **STWPSETVTC**  
 201 **NVAHPASSTK** **VDKKIVPRDC** **GCKPCICTVP** **EVSSVFIFPP** **KPKDVLITL**  
 251 **TPKVTCVVVD** **ISKDDPEVQF** **SWFVDDVEVH** **TAQTQPREEQ** **FNSTFRSVSE**  
 301 **LPIMHQDWLN** **GKEFKCRVNS** **AAFPAPIEKT** **ISKTKGRPKA** **PQVYTIPPPK**  
 351 **EQMAKDKVSL** **TCMITDFFPE** **DITVEWQWNG** **QPAENYKNTQ** **PIMDTDGSYF**  
 401 **IYSKLVN****VQKS** **NWEAGNTFTC** **SVLHEGLHNH** **HTEKSLSHSP** **GK** (SEQ ID NO:357)

Secuencia de ácido nucleico que codifica la forma madura (péptido señal retirado) de la HC de Ab-24:

1 CAGGTCCAAC TACAGCAGCC TGGGACTGAG CTGGTGAGGC CTGGAACCTC  
 51 AGTGAAGTTG TCCTGTAAGG CTTCTGGCTA CATCTTCACC ACCTACTGGA  
 101 TGAAGTGGGT GAAACAGAGG CCTGGACAAG GCCTTGAGTG GATTGGCATG  
 151 ATTCATCCTT CCGCAAGTGA AATTAGGTTG GATCAGAAAT TCAAGGACAA  
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA  
 251 GCGGCCCCGAC ATCTGTGGAT TCTGCGGTCT ATTACTGTGC AAGATCAGGG  
 301 GAATGGGGGT CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG TCACCGTCTC  
 351 CTCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG  
 401 CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT  
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG  
 501 TGTGCAACACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA  
 551 GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC  
 601 AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC  
 651 CAGGGATTGT GGTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT  
 701 CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG  
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA  
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA  
 851 CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA  
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG  
 951 GGTCAACAGT GCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAA  
 1001 CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC ACCTCCCAAG  
 1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT  
 1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG  
 1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC  
 1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC  
 1251 TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA  
 1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GTTAAATGA (SEQ ID NO:361)

Secuencia de aminoácidos de la HC de Ab-24 incluyendo el péptido señal:

1 MGWSSILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT  
 51 YWMNWVKQRP GQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM  
 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP  
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWNLS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT  
 201 LSSSVTVPS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE  
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFDVDDVEVHT  
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI  
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ  
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH  
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)

Secuencia de ácido nucleico de la HC de Ab-24 incluyendo la secuencia codificante del péptido señal:

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT  
 51 CCACTCCCAG GTCCAACACTAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG  
 101 GAACTTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTTCACCACC  
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT  
 201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTCA  
 251 AGGAÇAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG  
 301 CACCTCAGCG GCCCGAÇATÇ TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG  
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA  
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCT  
 451 GGATCTGCTG CCCAAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA  
 501 GGGCTATTTT CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAAGTCT GGATCCCTGT  
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT  
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT  
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCACC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA  
 701 TTGTGCCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCCAGAA  
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTCACCAT  
 801 TACTCTGACT CTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG  
 851 ATCCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA  
 901 GCTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT  
 951 CAGTGAAGT CCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA  
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTTCCTG CCCCCATCGA GAAAACCATC  
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGAC GAAGGCTCCA CAGGTGTACA CCATTCCACC  
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA  
 1151 CAGACTTCTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG  
 1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC  
 1251 TTAATTTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG  
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT  
 1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena ligera de Ab-24 son las siguientes:

5

CDR-L1: KASQSVDDYDGTSMN (SEQ ID NO: 351)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 352)

CDR-L3: QQSNEPFT (SEQ ID NO: 353)

10 Las secuencias de CDR en la región variable de la cadena pesada de Ab-24 son las siguientes:

CDR-H1: TYWMN (SEQ ID NO: 358)

CDR-H2: MIHPSASEIRLDQKFKD (SEQ ID NO: 359)

CDR-H3: SGEWGSMDY (SEQ ID NO: 360)

15

La Tabla 1 a continuación proporciona la SEQ ID NO y secuencias de aminoácidos de las CDR de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24. L1, L2 y L3 se refieren a las CDR de cadena ligera 1, 2 y 3 y H1, H2 y H3 se refieren a las CDR de cadena pesada 1, 2 y 3 de acuerdo con el sistema de numeración Kabat (Kabat *et al.*, 1987 en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, Estados Unidos).

20

| Tabla 1   |                       |                          |
|-----------|-----------------------|--------------------------|
| SEQ ID NO | DESCRIPCIÓN           | SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS |
| 54        | CDR-L1 de Ab-A y Ab-1 | QSSQSVYDNNWLA            |
| 55        | CDR-L2 de Ab-A y Ab-1 | DASDLAS                  |

| Tabla 1   |                        |                          |
|-----------|------------------------|--------------------------|
| SEQ ID NO | DESCRIPCIÓN            | SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS |
| 56        | CDR-L3 de Ab-A y Ab-1  | QGAYNDVIYA               |
| 51        | CDR-H1 de Ab-A y Ab-1  | SYWMN                    |
| 52        | CDR-H2 de Ab-A y Ab-1  | TIDSGGRTDYASWAKG         |
| 53        | CDR-H3 de Ab-A y Ab-1  | NWNL                     |
| 60        | CDR-L1 de Ab-B         | SASSSVSFVD               |
| 61        | CDR-L2 de Ab-B         | RTSNLGF                  |
| 62        | CDR-L3 de Ab-B         | QQRSTYPPT                |
| 57        | CDR-H1 de Ab-B         | TSGMGVG                  |
| 58        | CDR-H2 de Ab-B         | HIWWDDVKRYNPVLKS         |
| 59        | CDR-H3 de Ab-B         | EDFDYDEEYYAMDY           |
| 48        | CDR-L1 de Ab-C         | KASQSVDYDGD SYMN         |
| 49        | CDR-L2 de Ab-C         | AASNLES                  |
| 50        | CDR-L3 de Ab-C         | QQSNEDPWT                |
| 45        | CDR-H1 de Ab-C         | DCYMN                    |
| 46        | CDR-H2 de Ab-C         | DINPFNGGTTYNQKFKG        |
| 47        | CDR-H3 de Ab-C         | SHYYFDGRVPWDAMDY         |
| 42        | CDR-L1 de Ab-D         | QASQGTSINLN              |
| 43        | CDR-L2 de Ab-D         | GSSNLED                  |
| 44        | CDR-L3 de Ab-D         | LQHSYLPYT                |
| 39        | CDR-H1 de Ab-D         | DHYMS                    |
| 40        | CDR-H2 de Ab-D         | DINPYSGETTYNQKFKG        |
| 41        | CDR-H3 de Ab-D         | DDYDASPFA Y              |
| 275       | CDR-L1 de Ab-2         | RASSSVYYMH               |
| 276       | CDR-L2 de Ab-2         | ATSNLAS                  |
| 277       | CDR-L3 de Ab-2         | QQWSSDPLT                |
| 287       | CDR-H1 de Ab-2         | DYFIH                    |
| 288       | CDR-H2 de Ab-2         | RLDPEDGESDYAPKFQD        |
| 289       | CDR-H3 de Ab-2         | EDYDGYTFFPY              |
| 278       | CDR-L1 de Ab-3 y Ab-15 | SVSSTISSNHLH             |
| 279       | CDR-L2 de Ab-3 y Ab-15 | GTSNLAS                  |
| 280       | CDR-L3 de Ab-3 y Ab-15 | QQWSSYPLT                |
| 290       | CDR-H1 de Ab-3 y Ab-15 | DFYLH                    |
| 291       | CDR-H2 de Ab-3 y Ab-15 | RIDPENGDTLYDPKFQD        |
| 292       | CDR-H3 de Ab-3 y Ab-15 | EADYTHDGTSYWYFPV         |
| 78        | CDR-L1 de Ab-4 y Ab-5  | RASQDISNYLN              |
| 79        | CDR-L2 de Ab-4 y Ab-5  | YTSRLLS                  |
| 80        | CDR-L3 de Ab-4 y Ab-5  | QQGDTLPYT                |
| 245       | CDR-H1 de Ab-4 y Ab-5  | DYNMH                    |
| 246       | CDR-H2 de Ab-4 y Ab-5  | EINPNSGGAGYNQKFKG        |
| 247       | CDR-H3 de Ab-4 y Ab-5  | LGYDDIYDDWYFDV           |
| 81        | CDR-L1 de Ab-6         | RASQDISNYLN              |
| 99        | CDR-L2 de Ab-6         | YTSRLHS                  |
| 100       | CDR-L3 de Ab-6         | QQGDTLPYT                |
| 248       | CDR-H1 de Ab-6         | DYNMH                    |
| 249       | CDR-H2 de Ab-6         | EINPNSGGSGYNQKFKG        |
| 250       | CDR-H3 de Ab-6         | LVYDGSYEDWYFDV           |
| 101       | CDR-L1 de Ab-7         | RASQVTTNYLY              |
| 102       | CDR-L2 de Ab-7         | YTSRLHS                  |
| 103       | CDR-L3 de Ab-7         | QQGDTLPYT                |
| 251       | CDR-H1 de Ab-7         | DYNMH                    |
| 252       | CDR-H2 de Ab-7         | EINPNSGGAGYNQQFKG        |
| 253       | CDR-H3 de Ab-7         | LGYVGN YEDWYFDV          |

| Tabla 1   |                                |                          |
|-----------|--------------------------------|--------------------------|
| SEQ ID NO | DESCRIPCIÓN                    | SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS |
| 104       | CDR-L1 de Ab-8                 | RASQDISNYLN              |
| 105       | CDR-L2 de Ab-8                 | YTSRLLS                  |
| 106       | CDR-L3 de Ab-8                 | QQGDTLPYT                |
| 254       | CDR-H1 de Ab-8                 | DYNMH                    |
| 255       | CDR-H2 de Ab-8                 | EINPNSGGAGYNQKFKG        |
| 256       | CDR-H3 de Ab-8                 | LGYYDIYDDWYFDV           |
| 107       | CDR-L1 de Ab-9                 | RASQDISNYLN              |
| 108       | CDR-L2 de Ab-9                 | YTSRLFS                  |
| 109       | CDR-L3 de Ab-9                 | QQGDTLPYT                |
| 257       | CDR-H1 de Ab-9                 | DYNMH                    |
| 258       | CDR-H2 de Ab-9                 | EINPNSGGAGYNQKFKG        |
| 259       | CDR-H3 de Ab-9                 | LGYYDIYDDWYFDV           |
| 110       | CDR-L1 de Ab-10                | RASQDISNYLN              |
| 111       | CDR-L2 de Ab-10                | YTSRLLS                  |
| 112       | CDR-L3 de Ab-10                | QQGDTLPYT                |
| 260       | CDR-H1 de Ab-10                | DYNMH                    |
| 261       | CDR-H2 de Ab-10                | EINPNSGGAGYNQKFKG        |
| 262       | CDR-H3 de Ab-10                | LGYYDIYDDWYFDV           |
| 281       | CDR-L1 de Ab-11 y Ab-16        | RASSSISYIH               |
| 282       | CDR-L2 de Ab-11 y Ab-16        | ATSNLAS                  |
| 283       | CDR-L3 de Ab-11 y Ab-16        | QQWSSDPLT                |
| 293       | CDR-H1 de Ab-11 y Ab-16        |                          |
| 294       | CDR-H2 de Ab-11 y Ab-16        | RVDPDNGETEFAPKFP         |
| 295       | CDR-H3 de Ab-11 y Ab-16        | EDYDGTWTFPY              |
| 113       | CDR-L1 de Ab-12                | RASQDISNYLN              |
| 114       | CDR-L2 de Ab-12                | YTSTLQS                  |
| 115       | CDR-L3 de Ab-12                | QQGDTLPYT                |
| 263       | CDR-H1 de Ab-12                | DYNMH                    |
| 264       | CDR-H2 de Ab-12                | EINPNSGGSGYNQKFKG        |
| 265       | CDR-H3 de Ab-12                | LGYYGNYEDWYFDV           |
| 284       | CDR-L1 de Ab-13 y Ab-14        | RASSSVTSSYLN             |
| 285       | CDR-L2 de Ab-13 y Ab-14        | QQYDFFPST                |
| 286       | CDR-L3 de Ab-13 y Ab-14        | DYYMN                    |
| 296       | CDR-H1 de Ab-13 y Ab-14        | DYYMN                    |
| 297       | CDR-H2 de Ab-13 y Ab-14        | DINPYNDTTYNHKFKG         |
| 298       | CDR-H3 de Ab-13 y Ab-14        | ETAVITTNAMD              |
| 116       | CDR-L1 de Ab-17 y Ab-18        | SVSSSSSSNLH              |
| 237       | CDR-L2 de Ab-17 y Ab-18        | GTSNLAS                  |
| 238       | CDR-L3 de Ab-17 y Ab-18        | QQWTTTYT                 |
| 266       | CDR-H1 de Ab-17 y Ab-18        | CDR-H1 DYYIH             |
| 267       | CDR-H2 de Ab-17 y Ab-18        | RIDPDNGESTYVPKFQG        |
| 268       | CDR-H3 de Ab-17 y Ab-18        | EGLDYGDYYAVDY            |
| 239       | CDR-L1 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | RASQDISSYLN              |
| 240       | CDR-L2 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | STSRLLNS                 |
| 241       | CDR-L3 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | QQDIKHPT                 |
| 269       | CDR-H1 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | DYIMH                    |
| 270       | CDR-H2 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | YINPYNDTEYNEKFKG         |
| 271       | CDR-H3 de Ab-19, Ab-20 y Ab-23 | SIYYDAPFAY               |
| 242       | CDR-L1 de Ab-21 y Ab-22        | KASQDVFTAVA              |
| 243       | CDR-L2 de Ab-21 y Ab-22        | WASTRHT                  |
| 244       | CDR-L3 de Ab-21 y Ab-22        | QQYSSYPLT                |
| 272       | CDR-H1 de Ab-21 y Ab-22        | DYYMH                    |



| Tabla 1   |                         |                          |
|-----------|-------------------------|--------------------------|
| SEQ ID NO | DESCRIPCIÓN             | SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS |
| 273       | CDR-H2 de Ab-21 y Ab-22 | RIDPENGDIYDPKFQG         |
| 274       | CDR-H3 de Ab-21 y Ab-22 | DAGDPAWFTY               |
| 351       | CDR-L1 de Ab-24         | KASQSVDYDGTSMN           |
| 352       | CDR-L2 de Ab-24         | AASNLES                  |
| 353       | CDR-L3 de Ab-24         | QQSNEDPFT                |
| 358       | CDR-H1 de Ab-24         | TYWMN                    |
| 359       | CDR-H2 de Ab-24         | MIHPSASEIRLDQKFQD        |
| 360       | CDR-H3 de Ab-24         | SGEWGSMDY                |

Un oligopéptido o polipéptido puede tener una secuencia de aminoácidos que es al menos 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a al menos una de las CDR de la Tabla 1 anterior; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que bloquea de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 con esclerostina, y/o está bloqueada de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24; y/o con una CDR de un agente de unión a esclerostina donde el agente de unión puede bloquear el efecto inhibidor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo de Bucle 2; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo T20,6; y/o a una CDR de un agente de unión a esclerostina que se une a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los polipéptidos y anticuerpos del agente de unión a esclerostina pueden tener secuencias de aminoácidos que son al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24, y bloquean de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 con esclerostina, y/o están bloqueados de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24; y/o pueden bloquear el efecto inhibidor de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o unirse a un epítipo de bucle 2; y/o unirse a un epítipo T20,6; y/o unirse a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los polinucleótidos que codifican agentes de unión a esclerostina pueden tener secuencias polinucleotídicas que son al menos 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a un polinucleótido que codifica una región variable de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24 y donde los agentes de unión a esclerostina codificados bloquean de forma cruzada la unión de al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23, y Ab-24 con esclerostina, y/o están bloqueados de forma cruzada de la unión con esclerostina por al menos uno de los anticuerpos Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 y Ab-24; y/o pueden bloquear el efecto de esclerostina en un ensayo de mineralización basado en células (es decir, un agente de unión neutralizante de esclerostina); y/o se unen a un epítipo de bucle 2; y/o se unen a un epítipo T20,6; y/o se unen a un epítipo "derivado de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)".

Los anticuerpos de acuerdo con la invención pueden tener una afinidad de unión por esclerostina humana de menos de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menor de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menor de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M.

La afinidad de un agente de unión tal como un anticuerpo o compañero de unión, así como el grado en el que un agente de unión (tal como un anticuerpo) inhibe la unión, puede determinarse por un experto habitual en la materia usando técnicas convencionales, por ejemplo las descritas en Scatchard *et al.* (Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660-672 (1949)) o por resonancia de plasmón superficial (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ). Para resonancia de plasmón superficial, las moléculas diana se inmovilizan en una fase sólida y se exponen a ligandos en una fase móvil que se desplaza a lo largo de una celda de flujo. Si se produce unión de ligando con la diana inmovilizada, el índice refractivo local cambia, lo que conduce a un cambio en el ángulo de SPR, que puede supervisarse en tiempo real detectando cambios en la intensidad de la luz reflejada. Las tasas de cambio de la señal de SPR pueden

analizarse para producir constantes de velocidad aparente para las fases de asociación y disociación de la reacción de unión. La relación de estos valores proporciona la constante en equilibrio aparente (afinidad) (véase, por ejemplo, Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560-65 (1993)).

Un anticuerpo de acuerdo con la presente invención puede pertenecer a cualquier clase de inmunoglobulina, por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD o IgA. Puede obtenerse o derivar de un animal, por ejemplo, ave de corral (por ejemplo, pollo) y mamíferos, que incluye pero sin limitación un ratón, rata, hámster, conejo u otro roedor, vaca, caballo, oveja, cabra, camello, ser humano u otro primate. El anticuerpo puede ser un anticuerpo de internalización. La producción de anticuerpos se divulga en general en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0146888 A1.

#### Ensayos de caracterización

En los métodos descritos anteriormente para generar anticuerpos, incluyendo la manipulación de las CDR de Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Anticuerpo 1-24 (Ab-1 a Ab-24) específicas en nuevas regiones marco conservadas y/o constantes, están disponibles ensayos apropiados para seleccionar los anticuerpos o agentes de unión deseados (es decir, ensayos para determinar la afinidad de unión con esclerostina; ensayos de bloqueo cruzado; "ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore; ensayo basado en células MC3T3-E1; ensayos *in vivo*).

#### Ensayos de unión de epítomos

La esclerostina humana de forma madura es una glicoproteína de 190 aminoácidos con una estructura de nudo de cistina (Figuras 8 y 9). Además de la estructura en nudo de cistina, la proteína se caracteriza porque tiene tres bucles designados como Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. La esclerostina humana se sometió a digestión proteolítica para producir fragmentos. Brevemente, usando diferentes proteasas, incluyendo tripsina, aspN y lysC, se generaron fragmentos con diversos sitios de escisión y tamaños. Se determinaron las secuencias y la masa para diversos péptidos de esclerostina humana. Se evaluó la protección de anticuerpos para determinar el efecto sobre la accesibilidad para proteólisis, incluyendo el enmascaramiento de sitio cortado y desplazamiento peptídico. Finalmente, se realizó un "ensayo de competición de epítomos peptídicos de esclerostina humana" basado en BIAcore.

La exposición de esclerostina a escisión por tripsina dio como resultado un patrón de fragmentos peptídicos como se resumen en la Figura 13. Los fragmentos se denominan T19,2, T20, T20,6 y T21-22. Como se muestra de forma esquemática en la Figura 19B, el epítomo T20,6 es un complejo de cuatro secuencias peptídicas separadas que se unen por los tres enlaces disulfuro de la región del nudo de cistina. Dos de los péptidos están unidos por dos enlaces disulfuro. Los otros dos péptidos están unidos por un enlace disulfuro que, esquemáticamente, divide en dos los primeros dos polipéptidos.

El epítomo T20,6 que se generó por digestión con tripsina conserva la estructura de nudo de cistina del polipéptido nativo y está reconocido por los anticuerpos Ab-C y Ab-D. Un derivado del epítomo T20,6 consiste en la región del nudo de cistina y los aminoácidos 58-64, 73-81, 112-117 y 138-141 en posición de secuencia con referencia a SEQ ID NO: 1. Este epítomo derivado se muestra en la Figura 21. Un epítomo que comprende la región de nudo de cistina puede tener uno o más aminoácidos que están presentes en el epítomo T20,6 (Figura 19B) pero no presentes en el epítomo derivado de T20,6 (Figura 21).

Otra región que contiene epítomos se identificó en la región de Bucle 2 de esclerostina humana (Figura 19A) y se reconoce por los anticuerpos Ab-A y Ab-B. Un epítomo de Bucle 2 comprende los aminoácidos 86-111 de SEQ ID NO: 1 (C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSPDFRC5, SEQ ID NO: 6). De forma estérica, con referencia a esclerostina de longitud completa de SEQ ID NO: 1, la estructura que contiene el Bucle 2 se define en un extremo por un enlace disulfuro entre cisteína en la posición 86 (C4) y cisteína en la posición 144 (C8) y en el otro extremo por un enlace disulfuro entre cisteína en la posición 111 (C5) y cisteína en la posición 57 (C1).

Los péptidos generados por escisión de aspN de esclerostina humana se muestran en la Figura 12. En la Figura, estos péptidos se designan AspN14,6, AspN18,6 y AspN22,7-23,5 y también se denominan en el presente documento N14,6, N18,6 y N22,7-23,5, respectivamente.

Un grupo de anticuerpos muestra un patrón específico de unión con ciertos epítomos como se demuestra por un "ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore. Brevemente, el anticuerpo se preincuba con el epítomo para ensayar, a concentraciones que saturarán los sitios de unión a epítomo en el anticuerpo. El anticuerpo se expone después a esclerostina unida a una superficie de microplaca. Después de los procedimientos de incubación y lavado apropiados, se establece un patrón de unión competitiva. Como se muestra en la Figura 18, el anticuerpo ejemplar Ab-D se unió a moléculas de esclerostina unidas a la superficie de la microplaca. La preincubación del anticuerpo Ab-D con esclerostina redujo la unión del anticuerpo con la esclerostina en la microplaca hasta casi cero. La preincubación con un péptido que consistía en el epítomo T19,2 mostró que T19,2 no competía con la esclerostina por la unión con el anticuerpo. Sin embargo, la preincubación con uno cualquiera de los epítomos designados T20, T20,6, T21-22 o N22,7-23,5 suprimió una gran proporción de la unión

del anticuerpo con la esclerostina en la microplaca. Por el contrario, la preincubación del anticuerpo con uno cualquiera de los epítopos designados T19,2, N14,6 o N18,6 no suprimió la capacidad del anticuerpo para unirse a esclerostina. Un segundo anticuerpo ejemplar con este perfil de unión (Fig. 17) es Ab-C.

5 El anticuerpo Ab-D es por lo tanto ejemplar y representativo de un grupo de anticuerpos que se unen a los epítopos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítopos T19,2, N14,6 y N18,6, como se mide por la capacidad para bloquear la unión del anticuerpo con esclerostina. Los anticuerpos que tienen este patrón de unión característico pueden compartir o no secuencia de aminoácidos en una o más regiones de la molécula de anticuerpo. La similitud del anticuerpo se determina funcionalmente tal como mediante la capacidad para unirse con esclerostina después de la preincubación con cada uno de los epítopos descritos anteriormente. Se incluyen en la invención anticuerpos que muestran un patrón de unión similar o idéntico al del anticuerpo Ab-D. Por "similar a" se entiende, por ejemplo, que el anticuerpo mostrará unión con cada uno de los polipéptidos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 por lo que esta unión superará en competición al menos el 50% de la unión del anticuerpo con esclerostina que se produciría de otro modo en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina. El anticuerpo también mostrará poca o ninguna unión detectable con los polipéptidos T19,2, N14,6 y N18,6, dando como resultado una reducción del 30% o menos de la unión que se produciría en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina.

20 Por ejemplo, sin quedar ligado a un mecanismo particular, el patrón de unión del anticuerpo de la Figura 18 sugiere que el espacio epitópico con el que el anticuerpo Ab-D y otros anticuerpos que tienen el patrón de unión a epítopos de Ab-D se unen consiste en un polipéptido que comprende la región de nudo de cistina de esclerostina.

25 Por lo tanto, como se divulga en el presente documento y con referencia a la Figura 19B, un epítipo T20,6 ejemplar comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVTELVC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO: 3) está unida a la cadena peptídica LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO: 5) por enlaces disulfuro de C3 a C7 y de C4 a C8. La cadena peptídica DVSEYSC1RELHFTR (SEQ ID NO: 2) está unida a la cadena peptídica WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO: 4) por un enlace disulfuro de C1 a C5. Los polipéptidos de SEQ ID NO: 3 y 5 permanecen asociados con los polipéptidos de SEQ ID NO: 2 a 4 mediante una construcción estérica por la que el enlace C1-C5 cruza el plano de los enlaces C4-C8 y C3-C7 y se localiza entre ellos, como se ilustra en la Figura 19B.

35 Como se desvela en el presente documento y con referencia a la Figura 21, un epítipo derivado ejemplar de T20,6 comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVTELVC3SGQC4 (SEQ ID NO: 70) está unida a la cadena peptídica LVASC7KC8 (SEQ ID NO: 71) por enlaces disulfuro de C3 a C7 y de C4 a C8. La cadena peptídica C1RELHFTR (SEQ ID NO: 72) está unida a la cadena peptídica C5IPDRYR (SEQ ID NO: 73) por un enlace disulfuro de C1 a C5. Los polipéptidos de SEQ ID NO: 70 y 71 permanecen asociados con los polipéptidos de SEQ ID NO: 72 y 73 mediante una construcción estérica por la que el enlace C1-C5 cruza el plano de los enlaces C4-C8 y C3-C7 y se localiza entre ellos, como se ilustra en la Figura 21.

40 El anticuerpo Ab-A es ejemplar y representativo de un segundo grupo de anticuerpos que tienen un patrón de unión característico con péptidos de esclerostina humana que es distinto del obtenido para los anticuerpos Ab-C y Ab-D. Ab-A y el grupo de anticuerpos que representa se unen al epítipo N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítopos T19,2, T20, T20,6, T21-22, N14,6 o N18,6, como se mide mediante la capacidad para bloquear la unión de anticuerpo con esclerostina (Fig. 15). Un segundo anticuerpo ejemplar con este perfil de unión (Fig. 16) es Ab-B. Los anticuerpos que tienen este patrón de unión característico pueden compartir o no secuencias de aminoácidos en una o más regiones de la molécula de anticuerpo. La similitud de anticuerpo se determina funcionalmente tal como por la capacidad de unirse con esclerostina después de preincubación con cada uno de los epítopos descritos anteriormente. Los anticuerpos pueden mostrar un patrón de unión similar o idéntico al del anticuerpo Ab-A. Por "similar a" se entiende, por ejemplo, que el anticuerpo mostrará unión con el polipéptido N22,7-23,5 por la que esta unión superará por competición al menos el 50% de la unión del anticuerpo con esclerostina que se produciría de otro modo en ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina. El anticuerpo también mostrará poca o ninguna unión detectable con los polipéptidos T19,2, T20, T20,6, T21-22, N14,6 y N18,6 dando como resultado una reducción del 30% o menos de la unión que se produciría en la ausencia de preincubación con esclerostina o un péptido de esclerostina.

60 Por ejemplo, sin quedar ligado a un mecanismo particular, el patrón de unión de anticuerpo de la Figura 15 sugiere que el espacio epitópico con el que el anticuerpo Ab-A y otros anticuerpos que tienen el patrón de unión de epítipo de Ab-A se unen consiste en un polipéptido que comprende la región de Bucle 2 de la esclerostina. Por lo tanto, como se divulga en el presente documento y con referencia a la Figura 19A, la región de Bucle 2 puede describirse como un péptido lineal, pero adquiere una estructura terciaria cuando está presente en una esclerostina nativa o una parte que contiene nudo de cistina de esclerostina en la que la estructura de enlace disulfuro nativo se mantiene. La estructura lineal o terciaria del epítipo de Bucle 2 puede afectar a la unión del anticuerpo con el mismo, como se analiza en los Ejemplos. Una región de Bucle 2 puede comprender la siguiente secuencia de aminoácidos: C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSPDFRC5 (SEQ ID NO: 6). "C4" se refiere a un resto de cisteína localizado en la posición 86 con referencia a SEQ ID NO: 1. "C5" se refiere a un resto de cisteína localizado en la posición 111 con

referencia a SEQ ID NO: 1. En la proteína de esclerostina nativa, C4 está unido a una cisteína en la posición 144 (C8) por un enlace disulfuro y C5 está ligado a una cisteína en la posición 57 (C1) por un enlace disulfuro. Los epítomos derivados de la región de Bucle 2 incluyen CGPARLLPNAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 63); GPARLLPNAIGRG KWWRP (SEQ ID NO: 64); PARLLPNAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 65); ARLLPNAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 66); RLLPNAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 67); LLPNAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 68); y LP NAIGRGKWWRP (SEQ ID NO: 69).

#### ENSAYOS DE BLOQUEO CRUZADO

Las expresiones “bloqueo cruzado”, “bloqueado de forma cruzada” y “bloquear de forma cruzada” se usan de forma intercambiable en el presente documento para indicar la capacidad de un anticuerpo u otro agente de unión para interferir con la unión de otros anticuerpos o agentes de unión con esclerostina.

El alcance en el que un anticuerpo u otro agente de unión es capaz de interferir con la unión de otro con esclerostina y por lo tanto si puede decirse que bloquea de forma cruzada, puede determinarse usando ensayos de unión competitiva. Un ensayo cuantitativo particularmente adecuado usa una máquina de Biacore que puede medir el alcance de las interacciones usando tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo de bloqueo cruzado cuantitativo adecuado usa un enfoque basado en ELISA para medir la competición entre anticuerpos u otros agentes de unión con respecto a su unión con esclerostina.

#### ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO DE BIACORE

A continuación se describe en general un ensayo de Biacore adecuado para determinar si un anticuerpo u otro agente de unión bloquea de forma cruzada o es capaz de bloquear de forma cruzada. Por conveniencia se hace referencia a dos anticuerpos, pero se apreciará que el ensayo puede usarse con cualquiera de los agentes de unión a esclerostina descritos en el presente documento. La máquina de Biacore (por ejemplo el Biacore 3000) se maneja en línea con las recomendaciones del fabricante.

Por lo tanto en un ensayo de bloqueo cruzado, la esclerostina se acopla a una microplaca CM5 Biacore usando química de acoplamiento de aminos convencional para generar una superficie recubierta con esclerostina. Típicamente se acoplarían 200-800 unidades de resonancia de esclerostina a la microplaca (una cantidad que proporciona niveles fácilmente medibles de unión pero que puede saturarse fácilmente por las concentraciones de reactivo de ensayo usadas).

Los anticuerpos (denominados A\* y B\*) para ensayar con respecto a su capacidad para bloquearse de forma cruzada entre sí se mezclan a una relación molar de uno a uno de sitios de unión en un tampón adecuado para crear la mezcla de ensayo. Cuando se calculan las concentraciones basándose en el sitio de unión, se asume que el peso molecular de un anticuerpo es el peso molecular total del anticuerpo dividido por el número de sitios de unión de esclerostina en ese anticuerpo.

La concentración de cada anticuerpo en la mezcla de ensayo debería ser suficientemente alta para saturar fácilmente los sitios de unión para ese anticuerpo en las moléculas de esclerostina capturadas en la microplaca de Biacore. Los anticuerpos en la mezcla están a la misma concentración molar (basándose en la unión) y esa concentración típicamente sería entre 1,00 y 1,5 micromolar (basándose en un sitio de unión).

También se preparan soluciones separadas que contienen anticuerpo A\* solamente y anticuerpo B\* solamente. El anticuerpo A\* y anticuerpo B\* en estas soluciones deberían estar en el mismo tampón y a la misma concentración que en la mezcla de ensayo.

La mezcla de ensayo se pasa sobre la microplaca de Biacore recubierta de esclerostina y se registra la cantidad total de unión. La microplaca se trata después de tal modo que se retiren los anticuerpos unidos sin dañar a la esclerostina unida a la microplaca. Típicamente esto se realiza tratando a la microplaca con HCl 30 mM durante 60 segundos.

La solución de anticuerpo A\* solamente se pasa después sobre la superficie recubierta con esclerostina y se registra la cantidad de unión. La microplaca se trata de nuevo para retirar todo el anticuerpo unido sin dañar a la esclerostina unida a la microplaca.

La solución de anticuerpo B\* solamente se pasa después sobre la superficie recubierta con esclerostina y se registra la cantidad de unión.

A continuación se calcula la unión teórica máxima de la mezcla de anticuerpo A\* y anticuerpo B\*, y es la suma de la unión de cada anticuerpo sobre la superficie de esclerostina solo. Si la unión registrada real de la mezcla es menor que este máximo teórico entonces los dos anticuerpos están bloqueándose de forma cruzada entre sí.

Por lo tanto, en general, un anticuerpo de bloqueo cruzado u otro agente de unión es uno que se unirá a esclerostina

en el ensayo de bloqueo cruzado de Biacore anterior de modo que durante el ensayo y en presencia de un segundo anticuerpo u otro agente de unión la unión registrada sea entre 80% y 0,1% (por ejemplo, 80% a 4%) de la unión teórica máxima, específicamente entre 75% y 0,1% (por ejemplo, 75% a 4%) de la unión teórica máxima y más específicamente entre el 70% y 0,1% (por ejemplo 70% a 4%) de la unión teórica máxima (como se acaba de definir anteriormente) de los dos anticuerpos o agentes de unión en combinación.

El ensayo de Biacore descrito anteriormente es un ensayo primario usado para determinar si los anticuerpos u otros agentes de unión se bloquean de forma cruzada entre sí. En pocas ocasiones los anticuerpos particulares u otros agentes de unión pueden no unirse con esclerostina acoplada mediante química de amina a una microplaca de Biacore CM5 (esto sucede habitualmente cuando el sitio de unión relevante en la esclerostina se enmascara o se destruye por el acoplamiento a la microplaca). En dichos casos el bloqueo cruzado puede determinarse usando una versión marcada de Esclerostina, por ejemplo Esclerostina marcada con His N terminal (R & D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2005 cat. n° 1406-ST-025). En este formato particular, un anticuerpo anti-His se acoplaría a la microplaca de Biacore y después la Esclerostina marcada con His se pasaría sobre la superficie de la microplaca y se capturaría por el anticuerpo anti-His. El análisis de bloqueo cruzado se llevaría a cabo esencialmente como se ha descrito anteriormente, excepto que después de cada ciclo de regeneración de microplaca, se cargaría nueva esclerostina marcada con His de nuevo en la superficie recubierta con anticuerpo anti-His. Además del ejemplo proporcionado usando Esclerostina marcada con His N terminal, podría usarse como alternativa Esclerostina marcada con His C terminal. Además, podrían usarse diversos otros marcadores y combinaciones de proteínas de unión a marcador que se conocen en la técnica para dicho análisis de bloqueo cruzado (por ejemplo marcador HA con anticuerpos anti-HA; marcador FLAG con anticuerpos anti-FLAG; marcador de biotina con estreptavidina).

#### ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO BASADO EN ELISA

Lo siguiente describe en general un ensayo de ELISA para determinar si un anticuerpo u otro agente de unión anti-esclerostina bloquea de forma cruzada o es capaz de bloquear de formar cruzada. Por conveniencia, se hace referencia a dos anticuerpos (Ab-X y Ab-Y), pero se apreciará que el ensayo puede usarse con cualquiera de los agentes de unión a esclerostina descritos en el presente documento.

El principio general de del ensayo es tener un anticuerpo anti-esclerostina recubriendo los pocillos de una placa de ELISA. Se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-esclerostina que potencialmente bloquea de forma cruzada en la solución (es decir, no unido a la placa de ELISA). Se añade después una cantidad limitada de esclerostina a los pocillos. El anticuerpo recubierto y el anticuerpo en solución compiten por la unión del número limitado de moléculas de esclerostina. La placa se lava para retirar esclerostina que no se haya unido al anticuerpo de recubrimiento y también para retirar el segundo anticuerpo en fase de solución así como cualquier complejo formado entre el segundo anticuerpo en fase de solución y la esclerostina. La cantidad de esclerostina unida se mide después usando un reactivo de detección de esclerostina apropiado. Un anticuerpo en solución que sea capaz de bloquear de forma cruzada el anticuerpo de recubrimiento será capaz de provocar una reducción del número de moléculas de esclerostina a las que se puede unir el anticuerpo de recubrimiento en relación con el número de moléculas de esclerostina con las que se puede unir el anticuerpo de recubrimiento en ausencia del segundo anticuerpo en fase de solución.

Este ensayo se describe en más detalle adicionalmente posteriormente con respecto a Ab-X y Ab-Y. En el caso en el que Ab-X se selecciona para ser el anticuerpo inmovilizado, este se usa para recubrir los pocillos de la placa de ELISA, después de lo cual las placas se bloquean con una solución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no específica de reactivos que es añadidos posteriormente. Se añade después una cantidad en exceso de Ab-Y a la placa de ELISA de modo que los moles de sitios de unión de esclerostina Ab-Y por pocillo sean al menos 10 veces mayores que los moles de sitios de unión de esclerostina Ab-X que se usaron, por pocillo, durante el recubrimiento de la placa de ELISA. Después se añade esclerostina de modo que los moles de esclerostina añadidos por pocillo sean al menos 25 veces menores que los moles de sitios de unión de esclerostina de Ab-X que se usaron para recubrir cada pocillo. Después de un periodo de incubación adecuado la placa de ELISA se lava y se añade un reactivo de detección de esclerostina para medir la cantidad de esclerostina unida específicamente por el anticuerpo anti-esclerostina de recubrimiento (en este caso Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso Ab-Y), solamente tampón de esclerostina (es decir, sin esclerostina) y reactivos de detección de esclerostina. El ensayo de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), solamente tampón del segundo anticuerpo en fase de solución (es decir, sin segundo anticuerpo en fase de solución), esclerostina y reactivos de detección de esclerostina. Es necesario procesar el ensayo de ELISA de tal manera que la señal de control positivo sea al menos 6 veces la señal de fondo.

Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para esclerostina) resultante de la elección de qué anticuerpo usar como el anticuerpo de recubrimiento y cuál usar como el segundo anticuerpo (competidor), es necesario que el ensayo de bloqueo cruzado se procese en dos formatos:

- 1) formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución y
- 2) el formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.

Ab-X y Ab-Y se definen como bloqueadores cruzados si, en el formato 1 o en el formato 2, el anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución es capaz de provocar una reducción de entre el 60% y el 100%, específicamente entre el 70% y el 100% y más específicamente entre el 80% y el 100%, de la señal de detección de esclerostina (es decir, la cantidad de esclerostina unida por el anticuerpo de recubrimiento) en comparación con la señal de detección de esclerostina obtenida en ausencia del anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución (es decir, los pocillos de control de positivo).

Un ejemplo de dicho ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA puede hallarse en el Ejemplo 7 ("ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA").

#### ENSAYO DE NEUTRALIZACIÓN BASADO EN CÉLULAS

Se usa mineralización por células de linaje de osteoblastos en cultivo, bien células primarias o bien líneas celulares, como un modelo *in vitro* de formación de hueso. La mineralización tarda de aproximadamente una a seis semanas en producirse comenzando con la inducción de diferenciación de células de linaje de osteoblastos por uno o más agentes de diferenciación. La secuencia global de acontecimientos implica proliferación celular, diferenciación, producción de matriz extracelular, maduración de la matriz y finalmente deposición de mineral, que se refiere a cristalización y/o deposición de fosfato cálcico. Esta secuencia de acontecimientos que comienza con la proliferación y diferenciación celular, y que termina con la deposición mineral se denomina en el presente documento mineralización. La medición de calcio (mineral) es el resultado del ensayo.

Las células MC3T3-E1 (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198) y subclones de la línea celular original pueden formar mineral en cultivo tras el crecimiento en presencia de agentes de diferenciación. Dichos subclones incluyen MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275: 19992-20001). Tanto para el subclon MC3T3-E1-BF así como para las células originales MC3T3-E1, la esclerostina puede inhibir uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibe la mineralización). Los anticuerpos anti-esclerostina que son capaces de neutralizar la actividad inhibidora de esclerostina posibilitan la mineralización del cultivo en presencia de esclerostina de modo que hay un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir sin anticuerpo). Los anticuerpos usados en los experimentos de ensayo de mineralización basado en células mostrados en las Figuras 22, 23 y 24 tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 Kd y tienen 2 sitios de unión a esclerostina por molécula de anticuerpo.

Cuando se ejecuta el ensayo con el objetivo de determinar si un anticuerpo anti-esclerostina o agente de unión a esclerostina particular puede neutralizar la esclerostina (es decir, es un anticuerpo neutralizante de esclerostina o derivado del mismo, o es un agente de unión neutralizante de esclerostina), es necesario que la cantidad de esclerostina usada en el ensayo sea la cantidad mínima de esclerostina que provoca al menos una reducción del 70%, estadísticamente significativa, en la deposición de fosfato cálcico (medida como calcio) en el grupo de solamente esclerostina, en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo sin esclerostina. Un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina o un agente de unión neutralizante anti-esclerostina se define como uno que provoca un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medido en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir sin anticuerpo, sin agente de unión). Para determinar si un anticuerpo anti-esclerostina o un agente de unión anti-esclerostina es neutralizante o no, la cantidad de anticuerpo anti-esclerostina o agente de unión anti-esclerostina usado en el ensayo debe ser tal que haya un exceso de moles de sitios de unión de esclerostina por pocillo en comparación con el número de moles de esclerostina por pocillo. Dependiendo de la potencia del anticuerpo, el exceso en veces que puede requerirse puede ser de 24, 18, 12, 6, 3 o 1,5, y un experto en la materia está familiarizado con la práctica rutinaria de ensayos de más de una concentración de agente de unión. Por ejemplo, un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina o agente de unión neutralizante anti-esclerostina muy potente será capaz de neutralizar la esclerostina incluso cuando haya un exceso menor de 6 veces de moles de sitios de unión de esclerostina por pocillo en comparación con el número de moles de esclerostina por pocillo. Un anticuerpo neutralizante anti-esclerostina o agente de unión neutralizante anti-esclerostina menos potente será capaz de neutralizar la esclerostina solamente en un exceso de 12, 18 o 24 veces. Los agentes de unión a esclerostina con este intervalo completo de potencias son adecuados como agentes de unión a esclerostina neutralizantes. Se describen en detalle en el Ejemplo 8 ensayos de mineralización basados en células ejemplares.

Los anticuerpos anti-esclerostina y derivados de los mismos que pueden neutralizar esclerostina humana y agentes de unión a esclerostina que pueden neutralizar esclerostina humana pueden ser útiles en el tratamiento de

afecciones/trastornos humanos que están provocados por, asociados con, o dan como resultado al menos uno de formación de hueso baja, densidad mineral ósea baja, contenido mineral óseo bajo, masa ósea baja, calidad ósea baja y fuerza ósea baja.

## 5 ENSAYO DE NEUTRALIZACIÓN *IN VIVO*

Pueden medirse los aumentos de diversos parámetros asociados con, o que resultan de, la estimulación de nueva formación de hueso como un resultado de ensayos *in vivo* de agentes de unión a esclerostina para identificar los agentes de unión que son capaces de neutralizar esclerostina y por lo tanto son capaces de provocar estimulación de nueva formación de hueso. Dichos parámetros incluyen diversos marcadores anabólicos del suero [por ejemplo osteocalcina, P1NP (pro péptido n-terminal de procolágeno de tipo 1)], marcadores histomorfométricos de formación del hueso (por ejemplo, superficie de osteoblasto/superficie de hueso; tasa de formación de hueso/superficie de hueso; grosor trabecular), densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea. Un agente de unión neutralizante de esclerostina se define como uno capaz de provocar un aumento estadísticamente significativo en comparación con animales tratados con vehículo, en cualquier parámetro asociado con, o que resulta de, la estimulación de nueva formación de hueso. Dicho ensayo *in vivo* puede realizarse en cualquier mamífero adecuado (por ejemplo ratón, rata, mono). Un ejemplo de dichos ensayos *in vivo* puede encontrarse en el Ejemplo 5 ("ensayos *in vivo* de anticuerpos monoclonales anti-esclerostina").

Aunque la secuencia de aminoácidos de esclerostina no es 100% idéntica en todas las especies de mamífero (por ejemplo la esclerostina de ratón no es 100% idéntica a esclerostina humana), se apreciará por un experto en la materia que un agente de unión a esclerostina que puede neutralizar, *in vivo*, la esclerostina de una cierta especie (por ejemplo, ratón) y que también puede unirse a esclerostina humana *in vitro* es muy probable que sea capaz de neutralizar la esclerostina humana *in vivo*. Por lo tanto, dicho agente de unión a esclerostina humana (por ejemplo, anticuerpo anti-esclerostina humana) puede ser útil en el tratamiento de afecciones/trastornos humanos que están provocados por, asociados con, o dan como resultado al menos uno de formación de hueso baja, densidad mineral ósea baja, contenido mineral óseo bajo, masa ósea baja, calidad ósea baja y fuerza ósea baja. Los ratones en los que se ha usado recombinación homóloga para suprimir el gen de esclerostina de ratón e insertar el gen de esclerostina humana en su lugar (es decir, ratones knock-in para el gen de esclerostina humana o ratones knock-in para SOST humana) serían un ejemplo de un sistema *in vivo* adicional.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden uno de los agentes de unión anteriormente descritos tales como al menos uno del anticuerpo Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D y Ab-1 a Ab-24 para esclerostina humana, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Se divulgan composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento en la Solicitud relacionada N° Serie N° 10/868.497, presentada el 16 de junio de 2004, que reivindica el beneficio de prioridad de N° de Serie 60/478.977.

Se conoce bien en la técnica, el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en el presente documento en una diversidad de regímenes de tratamiento, incluyendo, por ejemplo, administración subcutánea, oral, parenteral, intravenosa, intranasal e intramuscular y formulación, algunos de los cuales se analizan brevemente posteriormente para fines generales de ilustración.

En ciertas aplicaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden suministrarse mediante administración oral a un animal. Como tales, estas composiciones pueden formularse con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden incluirse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta.

En ciertas circunstancias será deseable suministrar las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento por vía subcutánea, por vía parenteral, por vía intravenosa, por vía intramuscular o incluso por vía intraperitoneal. Dichos enfoques se conocen bien por los expertos en la materia, algunos de los cuales se describen adicionalmente, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.543.158; Patente de Estados Unidos N° 5.641.515 y Patente de Estados Unidos N° 5.399.363. Pueden prepararse soluciones de los compuestos activos como sales farmacológicamente aceptables o de base libre en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones generalmente contendrán un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (por ejemplo, véase Patente de Estados Unidos N° 5.466.468). En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y/o aceites vegetales. Puede mantenerse fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o mediante el uso

de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede facilitarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Para administración parenteral en una solución acuosa, la solución debe tamponarse de forma adecuada si es necesario y el diluyente líquido en primer lugar se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los expertos en la materia conocerán un medio acuoso estéril que puede emplearse a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirse a 1000 ml de fluido de hipodermoclasia o inyectarse en el sitio propuesto de infusión, (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed., págs. 1035-1038 y 1570-1580). Se producirá cierta variación en la dosificación necesariamente dependiendo de la afección del sujeto que se trate. Además, para administración humana, las preparaciones por supuesto preferentemente cumplirán los patrones de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales como se requiere por la Oficina de Patrones Biológicos de la FDA.

Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden formularse en una forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen las sales de adición de ácidos (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas por los grupos carboxilo libres de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio o hidróxidos férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaina y similares. Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en la cantidad que sea terapéuticamente eficaz.

Los vehículos pueden comprender además todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, vehículos, recubrimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, tampones, soluciones transportadoras, suspensiones, coloides y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas se conocen bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o desafortunada similar cuando se administra a un ser humano.

Se pueden usar liposomas, nanocápsulas, micropartículas, partículas lipídicas, vesículas y similares para la introducción de las composiciones desveladas en el presente documento en células/organismos hospedadores adecuados. En particular, las composiciones pueden formularse para el suministro encapsulado en una partícula lipídica, un liposoma, una vesícula, una nanoesfera o una nanopartícula o similar.

Como alternativa, las composiciones pueden unirse, covalente o no covalentemente, con la superficie de dichos vehículos transportadores.

La formación y uso de liposoma y preparaciones de tipo liposomal como vehículos farmacéuticos potenciales generalmente se conoce por los expertos en la materia (véase por ejemplo, Lasic, Trends Biotechnol. 16(7): 307-21, 1998; Takakura, Nippon Rinsho 56 (3):691-95, 1998; Chandran *et al.*, Indian J. Exp. Biol. 35(8): 801-09, 1997; Margalit, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 12(2-3): 233-61, 1995; Patente de Estados Unidos N° 5.567.434; Patente de Estados Unidos N° 5.552.157; Patente de Estados Unidos N° 5.565.213; Patente de Estados Unidos N° 5.738.868 y Patente de Estados Unidos N° 5.795.587). El uso de liposomas no parece estar asociado con respuestas autoinmunes o toxicidad inaceptable después del suministro sistémico. Se forman liposomas a partir de fosfolípidos que se dispersan en un medio acuoso y forman espontáneamente vesículas de bicapas concéntricas multilamelares (también denominadas vesículas multilamelares (MLV)).

Como alternativa, se proporcionan formulaciones de nanocápsulas farmacéuticamente aceptables de las composiciones desveladas en el presente documento. Las nanocápsulas pueden generalmente atrapar compuestos de un modo estable y reproducible (véase por ejemplo, Quintanar-Guerrero *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm. 24(12): 1113-28, 1998). Para evitar efectos secundarios debido a la sobrecarga polimérica intracelular, dichas partículas ultrafinas (de tamaños de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$ ) pueden diseñarse usando polímeros capaces de degradarse *in vivo*. Dichas partículas pueden prepararse como se describe, por ejemplo, por Couvreur *et al.*, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 5(1): 1-20, 1988; zur Muhlen *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm. 45(2): 149-55, 1998; Zambaux *et al.*, J. Controlled Release 50(1-3): 31-40, 1998; y Patente de Estados Unidos N° 5.145.684.

Además, las composiciones farmacéuticas pueden situarse dentro de recipientes, junto con material de envasado que proporciona instrucciones con respecto al uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluirán una expresión tangible que describe la concentración de reactivo, así como dentro de ciertas



realizaciones, cantidades relativas de ingredientes excipientes o diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina o PBS) que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

5 La dosis administrada puede variar de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Como resultará evidente para un experto en la materia, la cantidad y frecuencia de administración dependerá, por supuesto, de factores tales como la naturaleza y gravedad de la indicación que se trate, la respuesta deseada, la afección del paciente y así sucesivamente. Típicamente, las composiciones pueden administrarse por una diversidad de técnicas, como se ha observado anteriormente.

10 Los aumentos del contenido mineral óseo y/o densidad mineral ósea pueden determinarse directamente mediante el uso de rayos X (por ejemplo, Absorciometría de rayos X de Energía Dual o "DEXA") o por interferencia mediante la medición de 1) marcadores de formación de hueso y/o actividad de osteoblastos, tales como, pero sin limitación, fosfatasa alcalina específica de osteoblastos, osteocalcina, propéptido C' de procolágeno de tipo 1 (PICP), fosfatasa alcalina total (véase Comier, Curr. Opin. in Rheu. 7: 243(1995)) y propéptido N terminal de procolágeno 1 de suero (P1NP) y/o 2) marcadores de reabsorción de hueso y/o actividad de osteoclastos incluyendo, pero sin limitación, piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopéptido, hidroxiprolina urinaria, fosfatasas ácidas resistentes a tartrato de plasma y galactosil hidroxilisina; (véase Comier, misma referencia), TRAP 5b de suero (fosfatasa ácida resistente a tartrato isoforma 5b) y telopéptido C reticulado en suero (sCTXI). La cantidad de masa ósea también puede calcularse a partir de los pesos corporales o mediante el uso de otros métodos (véase Guinness-Hey, Metab. Bone Dis. Relat. Res. 5: 177-181, 1984). Se usan animales y modelos animales particulares en la técnica para ensayar el efecto de las composiciones y métodos desvelados en el presente documento en, por ejemplo, parámetros de pérdida de hueso, reabsorción del hueso, formación de hueso, fuerza ósea o mineralización del hueso que imitan las condiciones de enfermedad humana tales como osteoporosis y osteopenias. Los ejemplos de dichos modelos incluyen el modelo de rata ovariectomizada (Kalu, D.N., The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral 15: 175-192 (1991); Frost, H.M. y Jee, W.S.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral 18: 227-236 (1992); y Jee, W.S.S. y Yao, W., Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact. 1: 193-207 (2001)).

30 Las afecciones particulares que pueden tratarse por los anticuerpos de la presente invención incluyen displasias, donde el crecimiento o desarrollo de hueso es anómalo y una amplia diversidad de causas de osteopenia, osteoporosis y pérdida de hueso. Los ejemplos representativos de dichas afecciones incluyen acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exostosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteopoikilosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis y osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de huesa inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de peso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrantes del hueso, pérdida ósea oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades ósea metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juvenil, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémico (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia u osteoporosis idiopática, osteopenia u osteoporosis congénita, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, displasia fibrosa, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad, y pérdida de hueso asociada con viaje espacial. Más afecciones se relacionan con pérdida de hueso asociada con el envejecimiento, incluyendo pérdida de hueso facial asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso craneal asociada con el envejecimiento, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con el envejecimiento y pérdida de hueso del cráneo asociada con el envejecimiento.

65 Los anticuerpos de la presente invención también pueden ser útiles para mejorar resultados en procedimientos ortopédicos, procedimientos dentales, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto óseo, cirugía cosmética ósea y reparación del hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada y reconstrucción facial. Puede administrarse uno o más anticuerpos antes, durante y/o después del

procedimiento, reemplazo, injerto, cirugía o reparación.

También se proporciona un kit de diagnóstico que comprende al menos un agente de unión anti-esclerostina. El agente de unión puede ser un anticuerpo.

5

Además, dicho kit puede comprender opcionalmente uno o más de los siguientes:

- (1) instrucciones para usar el o los agentes de unión para exploración, diagnóstico, pronóstico, supervisión terapéutica o cualquier combinación de estas aplicaciones;
- 10 (2) un compañero de unión marcado para el agente o los agentes de unión anti-esclerostina;
- (3) una fase sólida (tal como una tira de reactivo) sobre la que se inmovilizan el agente o agentes de unión anti-esclerostina; y
- (4) un marcador o inserto que indica la aprobación reguladora para uso de exploración, diagnóstico, pronóstico o terapéutico o cualquier combinación de los mismos.

15

Si no se proporciona compañero de unión marcado para el agente o los agentes de unión, el agente o los agentes de unión en sí mismos pueden marcarse con uno o más de un marcador o marcadores detectables, por ejemplo un resto quimioluminiscente, enzimático, fluorescente o radiactivo.

20

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración y no como limitación.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

25

#### Expresión recombinante de esclerostina

La esclerostina recombinante humana/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. n° 1406-ST-025). Adicionalmente, la esclerostina de ratón recombinante/SOST está disponible en el mercado de R&D Systems (Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2006 cat. n° 1589-ST-025).

30

Como alternativa, las diferentes especies de esclerostina pueden expresarse de forma transitoria en células 293T o 293EBNA adaptadas para suspensión sin suero. Pueden realizarse transfecciones como cultivos de 500 ml o 1 l. Los siguientes reactivos y materiales están disponibles de Gibco BRL (ahora Invitrogen, Carlsbad, CA). Los números de catálogo se enumeran entre paréntesis: DMEM sin suero (21068-028); DMEM/F12 (3:1) (21068/11765); Complemento de Selenio-Transferrina-Insulina 1X (51500-056); Pen Strep Glut 1X (10378-016); L-Glutamina 2 mM (25030-081); HEPES 20 mM (15630-080); Pluronic F68 al 0,01% (24040-032). Brevemente, el inóculo celular (5,0-10,0 X 10<sup>5</sup> células/ml por volumen de cultivo) se centrifuga a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C para retirar el medio acondicionado.

40

Las células se resuspenden en DMEM sin suero y se centrifugan de nuevo a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C. Después de aspirar la solución de lavado, las células se resuspenden en medio de crecimiento [DMEM/F12 (3:1) + Complemento de Insulina-Transferrina-Selenio 1X + Pen Strep Glut 1X + L-Glutamina 2 mM + HEPES 20 mM + Pluronic F68 al 0,01%] en un cultivo de matraz en agitación de 1 l o 3 l. El cultivo del matraz en agitación se mantiene en una placa de agitación magnética a 125 RPM que se sitúa en un incubador humidificado mantenido a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5%. El ADN plasmídico de expresión de mamífero (por ejemplo, pcDNA3.1, pCEP4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), que contiene la región codificante completa (y codón de parada) de esclerostina con una secuencia consenso de Kozak (por ejemplo, CCACC) directamente 5' del sitio de inicio ATG, está en complejo con el reactivo de transfección en un tubo cónico de 50 ml.

50

El complejo de reactivo de transfección de ADN puede prepararse en 5-10% del volumen de cultivo final en DMEM u OPTI-MEM sin suero. Los reactivos de transfección que pueden usarse para este fin incluyen X-tremeGene RO-1539 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN), FuGene6 (Roche Applied Science, Indianápolis, IN), Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 293fectin (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se añade en primer lugar 1,5 µg de ADN plasmídico/ml de cultivo a DMEM sin suero, seguido de 1-5 µl de reactivo de transfección/ml de cultivo. Los complejos pueden incubarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 10-30 minutos y después añadirse a las células en el matraz de agitación. La transfección/expresión puede realizarse durante 4-7 días, después de lo cual el medio acondicionado (CM) se recoge por centrifugación a 4.000 RPM durante 60 minutos a 4 °C.

55

### EJEMPLO 2

#### PURIFICACIÓN DE ESCLEROSTINA RECOMBINANTE

La esclerostina recombinante se purificó de células hospedadoras de mamífero como sigue. Todos los procesos de purificación se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Se usó un esquema de purificación para purificar diversas especies de esclerostina, incluyendo esclerostina murina y humana. El esquema de purificación usó cromatografía

65

de afinidad seguido de cromatografía de intercambio catiónico.

#### Cromatografía de heparina

5 El medio acondicionado de célula hospedadora de mamífero (CM) se centrifugó en una centrífuga Beckman J6-M1 a 4000 rpm durante 1 hora a 4 °C para retirar residuos celulares. El sobrenadante de CM se filtró después a través de un filtro de 0,2 µm estéril. (En este punto el CM filtrado estéril puede almacenarse opcionalmente congelado hasta su purificación). Si el CM se congeló, este se descongeló a las siguientes temperaturas, o combinación de las mismas: 4 °C, temperatura ambiente o agua templada. Después de la congelación el CM se filtró a través de un filtro de 0,2  
10 µm estéril y se concentró opcionalmente por ultrafiltración de flujo tangencial (TFF) usando una membrana de punto de corte de 10 kD de peso molecular. El concentrado de CM se filtró a través de un filtro de 0,2 µm estéril y después se cargó en una columna de Alto Rendimiento de Heparina (Heparina HP) (GE Healthcare, anteriormente Amersham Biosciences) equilibrada en PBS. Como alternativa, el sobrenadante de CM filtrado puede cargarse directamente en la columna de Heparina HP equilibrada en PBS.

15 Después de cargar, la columna de Heparina HP se lavó con PBS hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo continuo volvió a la línea basal (es decir, absorbancia medida antes de cargar el sobrenadante de CM). La esclerostina se eluyó después de la columna usando un gradiente lineal de cloruro sódico de 150 mM a 2 M en PBS. La absorbancia a 280 nm del eluato se supervisó y se recogieron las fracciones que contenían proteína. Las  
20 fracciones se ensayaron después mediante SDS-PAGE teñido con Coomassie para identificar fracciones que contenían un polipéptido que migra al tamaño de esclerostina glicosilada. Las fracciones apropiadas de la columna se combinaron para realizar el grupo de Heparina HP.

#### Cromatografía de Intercambio Catiónico

25 La esclerostina eluida de la columna de Heparina HP se purificó adicionalmente por cromatografía de intercambio catiónico usando medio de cromatografía de Alto Rendimiento SP (SPHP) (GE Healthcare, anteriormente Amersham Biosciences). Se cambió el tampón del grupo de heparina HP a PBS por diálisis usando membranas de 10.000 de PCPM (Pierce-Slide-A-Lyzer). El grupo de Heparina HP dializado se cargó después en una columna de SPHP equilibrada en PBS. Después de cargar, la columna se lavó con PBS hasta que la absorbancia a 280 nm del flujo  
30 continuo volvió a la línea basal. La esclerostina se eluyó después de la columna SPHP usando un gradiente lineal de cloruro sódico de 150 mM a 1 M en PBS. La absorbancia a 280 nm de eluato se supervisó y se recogió la esclerostina eluida en fracciones. Las fracciones se ensayaron después mediante SDS-PAGE teñido con Coomassie para identificar fracciones que contenían un polipéptido que migra al tamaño de esclerostina glicosilada. Las  
35 fracciones apropiadas de la columna se combinaron para realizar el grupo de SPHP.

#### Formulación

Después de la purificación, el grupo de SPHP se formuló en PBS mediante diálisis usando membranas de 10.000 de PCPM (Pierce-Slide-A-Lyzer). Si fue necesaria la concentración de esclerostina, se usó un dispositivo de centrífuga (Amicon Centricon o Centriprep) con una membrana de 10.000 de PCPM. Después de la formulación la esclerostina se filtró a través de un filtro de 0,2 µm estéril y se almacenó a 4 °C o se congeló.

#### EJEMPLO 3

##### ELISA DE UNIÓN DE PÉPTIDOS

Se sintetizó una serie de péptidos solapantes (siendo cada péptido de aproximadamente 20-25 aminoácidos de longitud) basándose en la secuencia de aminoácidos conocida de la esclerostina de rata (SEQ ID NO: 98). Los  
50 péptidos se diseñaron de modo que todos contuvieran un resto de cisteína reducido; se incluyó una cisteína adicional en el extremo C terminal de cada péptido que no contenía ya una en su secuencia. Esto permitió a los péptidos unirse a las placas de ensayo mediante acoplamiento covalente, usando placas de unión de sulfhidrilo disponibles en el mercado (Costar), a una concentración de 1 µg/ml, en solución salina tamponada con fosfato (PBS: pH 6,5) que contenían EDTA 1 mM. Después de la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, las placas se  
55 lavaron tres veces con PBS que contenía Tween 20 0,5%. Las placas se bloquearon mediante incubación con una solución de PBS que contenía gelatina de piel de pescado 0,5% (Sigma) durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavaron tres veces en PBS que contenía Tween 20 0,5%.

Los anticuerpos para ensayar se diluyeron a 1 µg/ml en PBS que contenía gelatina de piel de pescado al 0,5% y se  
60 incubaron con las placas recubiertas de péptido durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró el anticuerpo en exceso mediante tres lavados con PBS, Tween 20 0,5%. Las placas se incubaron después con un anticuerpo secundario apropiado conjugado con peroxidasa de rábano rústico (diluido de forma apropiada en PBS que contenía Tween 20 0,5%) y capaz de unirse al anticuerpo de interés. Las placas se lavaron después tres veces: una vez con PBS que contenía Tween 20 0,5% y dos veces con PBS. Finalmente las placas se incubaron con un  
65 sustrato cromogénico de peroxidasa de rábano rústico (TMB-Stable Stop, RDI) durante 5 minutos a temperatura

ambiente, el desarrollo del color se detuvo con ácido y se midió la densidad óptica de las placas a 450 nm.

#### Materiales

5 Placas de Unión de Sulfhidrido de Costar (VWR nº 29442-278)

Tampón de recubrimiento: PBS 1X pH 6,5 + EDTA 1 mM

Tampón de bloqueo: PBS 1X + Gelatina de Piel de Pescado 0,5% (PBS de CS; FSG de Sigma nº G 7765)

Tampón de lavado: PBS 1X + Tween 20 0,5%

10

Péptidos de Esclerostina de Rata

Muestras de anticuerpo: Ab transitorio, Ab recombinante Purificado, Suero de conejo, etc.

Ab secundario apropiado: de Cabra-anti-HRP de Ratón/Conejo (Jackson Immuno Research, 115-036-072)

15

TMB-Stable Stop (RDI nº RDI-TMBSX-1L)

HCl 0,5 M

#### Los métodos fueron los siguientes:

20

1. Recubrir placas con 100 µl/pocillo de péptido de esclerostina de rata diluido en PBS 1x pH 6,5 + EDTA 1 mM a 1 µg/ml. Incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. (Las placas deberían usarse en un periodo de 30 minutos desde la apertura).

2. Lavar placas 3X con tampón de lavado.

25

3. Bloquear las placas con 200 µl/pocillo de tampón de bloqueo. Incubar las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente.

4. Repetir el lavado como se ha descrito en (2).

5. Incubar las placas con 50 µl/pocillo de muestras diluidas en tampón de bloqueo – los títulos de suero comienzan a 1:100; uso de Ab Recombinante Transitorio puro; uso de Ab recombinante Purificado a 1 µg/ml (todas las muestras se procesan por duplicado). Incubar las placas durante 1 h a temperatura ambiente.

30

6. Lavar las placas como se ha descrito en (2).

7. Incubar las placas con 50 µl/pocillo de Anticuerpo Secundario apropiado (marcado con HRP) diluido 1:1600 en Tampón de bloqueo. Incubar las placas durante 1 hora a temperatura ambiente.

8. Lavar las placas con tampón de lavado 1X, PBS 2X.

35

9. Incubar las placas con 50 µl/pocillo de TMB, 5 minutos a temperatura ambiente.

10. Detener la reacción con 50 µl/pocillo de HCl 0,5 M.

11. Leer placas a 450 nm de longitud de onda.

Las siguientes secuencias peptídicas se exploraron como se ha descrito anteriormente:

40

QGWQAFKNDATIEIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO: 82)

TEIIPGLREYPEPPQLENN (SEQ ID NO: 83)

PEPPQLENNQTMNRAENG (SEQ ID NO: 84)

ENGGRPPHPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO: 85)

45

CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO: 86)

CRELHYTRFVTDGPSRSAPVTELV (SEQ ID NO: 87)

CRSAKPVTELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO: 88)

CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 89)

RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO: 90)

50

PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO: 91)

KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ (SEQ ID NO: 92)

IPDRYAQRVQLLSPGG (SEQ ID NO: 93)

SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO: 94)

KGRKPRPRARGAKANQAELENAY (SEQ ID NO: 95)

55

PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96)

KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO: 97).

Un anticuerpo neutralizante de alta afinidad (Ab-19) se unió a dos secuencias peptídicas solapantes: PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96) y KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO: 97).

60

Este procedimiento permite el reconocimiento de epítopos por anticuerpos que reaccionan con epítopos aparentemente lineales. Los péptidos que contienen todo o parte del sitio de unión a anticuerpo se unirán al anticuerpo y de este modo se detectarán.

## EJEMPLO 4

## IDENTIFICACIÓN DE EPÍTOPOS DE ESCLEROSTINA HUMANA

5 Estructura de esclerostina

La esclerostina humana de forma madura (péptido señal retirado) es una proteína de 190 aminoácidos (Figura 8). La Figura 9 muestra un esquema de la estructura general de la esclerostina con una rama N terminal (de la Q N terminal a Cisteína 1) y una rama C terminal (de Cisteína 8 a la Y terminal). Intercalada entre estas dos ramas hay una estructura de nudo de cistina y tres bucles que se designan Bucle 1, Bucle 2 y Bucle 3. Los cuatro enlaces disulfuro en esclerostina son Cys1 en la posición de secuencia 57 unida a Cys5 en la posición de secuencia 111 (denominado C1-C5), Cys2 en la posición de secuencia 71 unida a Cys6 en la posición de secuencia 126 (denominado C2-C6), Cys3 en la posición de secuencia 82 unida a Cys7 en la posición de secuencia 142 (denominado C3-C7), Cys4 en la posición de secuencia 86 unida a Cys8 en la posición de secuencia 144 (denominado C4-C8). La estructura en anillo de ocho miembros se forma mediante enlaces disulfuro C3-C7 y C4-C8. Esa estructura en anillo, junto con el enlace disulfuro C1-C5 que penetra a través del anillo, forma un nudo de cistina típico. C2-C6, que no es parte del nudo de cistina, pone dos estructuras en bucle grandes, bucle 1 (restos 57 a 82) y bucle 3 (restos 111 a 142) juntos entre sí. El bucle 2 va de C4 (resto 86) a C5 (resto 111).

20 Experimental

El enfoque general para caracterizar los epítomos unidos por anticuerpos monoclonales anti-esclerostina implicó fragmentar la Esclerostina humana en péptidos con diferentes proteasas, determinar la secuencia de los diversos péptidos de esclerostina humana, aislar estos péptidos y ensayar cada uno de ellos con respecto a su capacidad para unirse a un anticuerpo monoclonal particular usando un "ensayo de unión competitiva de epítomos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore. Los datos resultantes permitieron que se determinara la localización del epítomo de unión.

Las digestiones peptídicas se sometieron a mapeo de péptidos por HPLC; los picos individuales se recogieron y los péptidos se identificaron y se mapearon mediante espectrometría de masas por desorción de láser asistida por matriz (MALDI-MS) y análisis de LC-MS de ionización por electronebulización (ESI-LC-MS) y/o mediante secuenciación N terminal. Todos los análisis de HPLC para estos estudios se realizaron usando una columna C8 de fase inversa (2,1 mm i.d. x 15 cm de longitud). El mapeo de péptidos por HPLC se realizó con un gradiente lineal de ácido tricloroacético 0,05% (fase móvil A) a acetonitrilo al 90% en ácido trifluoroacético al 0,05%. Las columnas se desarrollaron durante 50 minutos a un caudal de 0,2 ml/min.

Digestiones con tripsina y AspN Endoproteinasa

La esclerostina humana en forma madura se digirió con tripsina, que escinde después de arginina y lisina, o con AspN. Se incubaron aproximadamente 200 µg de esclerostina a 0,5-10 mg/ml en PBS (pH 7,2) durante 20 h a 37 °C con 8 µg de tripsina o AspN.

Digestión de tripsina

La cromatografía de HPLC de las digestiones de tripsina produjo varios picos importantes (Fig. 10A). Se realizó análisis de secuencia en los picos peptídicos recuperados de HPLC después de digestión con tripsina. El análisis de ESI LC-MS en línea del producto de digestión peptídica también se realizó para determinar la masa precisa de los péptidos que se separaron por HPLC. Se determinó de este modo la identidad de los péptidos presentes en los picos peptídicos (Fig. 11). La Figura 13 muestra el alineamiento de diversas secuencias peptídicas (T19,2, T20, T20,6, T21-22) junto con la secuencia de esclerostina. El número después de cada T (por ejemplo, T19,2) refleja el tiempo de retención. T19,2 contiene dos péptidos (uno del bucle 1 y uno del bucle 3) unidos por el enlace disulfuro C2-C6. T20 contiene dos péptidos mantenidos juntos por la estructura de nudo de cistina, con los bucles intactos 1 y 3 mantenidos juntos por el disulfuro C2-C6 y con la mayor parte del bucle 2 ausente. T20,6 contiene cuatro secuencias mantenidas juntas por la estructura de nudo de cistina, pero carece de parte del bucle 1 y bucle 3 (la parte T19,2) y carece de la mayoría del bucle 2. T21-22 es casi idéntico a T20 pero tiene 3 aminoácidos adicionales en la región del bucle 2.

Digestión con AspN

La cromatografía de HPLC de los productos de digestión de AspN produjo varios picos principales (Fig. 10B). Se realizó análisis de secuencia de los picos peptídicos recuperados de HPLC. También se realizó análisis de ESI LC-MS en línea del producto de digestión peptídico para determinar la masa precisa de los péptidos que se separaron por HPLC. La identidad de los péptidos presentes en los picos peptídicos del producto de digestión de AspN se determinó de este modo (Fig. 12). La Figura 14 muestra el alineamiento de diversas secuencias peptídicas (AspN14,6, AspN18,6, AspN22,7-23,5) junto con la secuencia de esclerostina. El número después de cada AspN (por ejemplo AspN 18,6) refleja el tiempo de retención. AspN14,6 contiene tres péptidos cortos de las ramas tanto N

como C terminales de esclerostina, mientras que AspN 18,6 es un péptido mayor de la rama N terminal de esclerostina. AspN22,7-23,5 contiene un único fragmento peptídico de 104 aminoácidos que abarca las ocho cisteínas (los cuatro enlaces disulfuro), el nudo de cistina y todos los bucles 1, 2 y 3.

- 5 La estrategia para caracterizar los epítopos fue usar estos diversos péptidos de esclerostina humana generados por tripsina y AspN y determinar qué péptidos podían aún unirse a los diversos anticuerpos (Ab-A, Ab-B, Ab-C y Ab-D). Específicamente esto se ensayó en un "ensayo de unión competitiva de epítopos peptídicos de esclerostina humana" basado en Biacore donde la unión de un anticuerpo monoclonal particular con esclerostina humana inmovilizada en la microplaca de Biacore se determinó en presencia o ausencia de cada una de las diversas fracciones peptídicas de HPLC de tripsina y AspN aisladas. En ausencia de cualquier péptido competidor, el anticuerpo monoclonal particular fue capaz de unirse a la esclerostina humana en la microplaca y producir una respuesta en unidades de resonancia, UR. La preincubación del anticuerpo monoclonal particular con esclerostina humana intacta en solución, seguida de ensayo de la unión con la microplaca, demostró que la unión del Mab con esclerostina humana en solución evitó la unión del Mab con la esclerostina humana en la microplaca, validando de este modo el principio general de este ensayo de competición.

Este procedimiento general se repitió individualmente para cada péptido. Se interpretó que una respuesta de UR robusta indicaba que el péptido particular ensayado no podía unirse al Mab en solución (por lo tanto el Mab era libre para unirse a la esclerostina humana que se había inmovilizado en la microplaca). Por el contrario, la ausencia de una respuesta de UR robusta indicó que el Mab era capaz de unirse al péptido de esclerostina en solución. Estos patrones de unión, acoplados con la identidad conocida de los diversos péptidos de esclerostina, se usaron para determinar los epítopos de esclerostina que se unían a anticuerpos anti-esclerostina Ab-A, Ab-B, Ab-C y Ab-D.

## 25 ENSAYO DE UNIÓN COMPETITIVA DE EPÍTOPOS PEPTÍDICOS DE ESCLEROSTINA HUMANA BASADO EN BIACORE

### Preparación de superficie de esclerostina humana:

- 30 Se realizó inmovilización de esclerostina humana en forma madura en una superficie de microplaca sensora BIAcore (CM5) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se activaron grupos carboxilo en las superficies de la microplaca sensora inyectando 60 µl de una mezcla de contenía N-etil-N'-(dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) 0,2 M y N-hidroxisuccinimida (NHS) 0,05 M. La esclerostina humana se diluyó en acetato sódico 10 mM, pH 4,0 a una concentración de 20 µg/ml seguido de inyección sobre la superficie de CM5 activada. Los grupos reactivos en exceso en la superficie se desactivaron inyectando 60 µl de etanolamina 1 M. Los niveles inmovilizados finales fueron de ~ 5000 unidades de resonancia (UR) para la superficie de esclerostina humana. También se preparó una superficie de referencia acoplada a simulación blanca en las microplacas sensoras.

### Análisis de especificidad de unión:

- 40 La solución salina tamponada con fosfato 1X sin cloruro cálcico o cloruro de magnesio fue de Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA. La albúmina de suero bovino, fracción V, sin IgG fue de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Cada Mab (2 nM) se incubó por separado con esclerostina humana 20 nM o un péptido de esclerostina humana particular (nota: hay 3 péptidos no unidos en AspN14,6) en el tampón de muestra (PBS 1X + P-20 0,005% + BSA 0,1 mg/ml) antes de inyección sobre la superficie de esclerostina humana inmovilizada. El caudal para la inyección de muestra fue de 5 µl/min seguido de regeneración de superficie usando NaCl 1 M en Glicina 8 mM, pH 2,0 a 30 µl/min durante 30 segundos. Los datos se analizaron usando BIAevaluation 3.2 y se presentan en la Figura 15 (Ab-A), Figura 16 (Ab-B), Figura 17 (Ab-C) y Figura 18 (Ab-D).

### Epítopos T20,6 y Bucle 2:

- 50 Los patrones de unión del péptido de esclerostina para dos anticuerpos representativos (Ab-A y Ab-B) fueron prácticamente idénticos (Fig. 15 y Fig. 16) y mostraron que ambos de estos Anticuerpos podían unirse solamente al péptido AspN22,7-23,5. La única diferencia entre AspN22,7-23,5 y todos los demás péptidos de esclerostina es que AspN22,7-23,5 contiene un bucle 2 intacto. Esto muestra que Ab-A y Ab-B se unen a la región de bucle 2 de esclerostina definiendo de este modo el epítipo de bucle 2 (Fig. 19A). Los patrones de unión del péptido de esclerostina para Ab-C y Ab-D fueron prácticamente idénticos entre sí (Fig. 17 y Fig. 18) pero completamente distintos del hallado para Ab-A y Ab-B. De los péptidos ensayados en este Ejemplo, el péptido más pequeño al que pudieron unirse Ab-C y Ab-D fue el péptido T20,6. Este resultado define el epítipo T20,6 (Fig. 19B).

### Ensayo de protección de proteasa:

- El principio general de este ensayo es que la unión de un Mab con esclerostina puede dar como resultado la protección de ciertos sitios de escisión de proteasa específicos y esta información puede usarse para determinar la región de esclerostina con la que se une el Mab.

#### Epítipo “derivado de T20,6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)”:

La Figura 20 muestra los mapas peptídicos de HPLC para un complejo de Ab-D de esclerostina humana (Fig. 20A: la esclerostina humana se preincubó a una relación molar de 1:1 con Ab-D antes de digestión con tripsina como se ha descrito anteriormente) y esclerostina humana solamente (Fig. 20B: la esclerostina humana se digirió con tripsina como se ha descrito anteriormente). Los picos peptídicos de T19,2 y T20,6 en la Figura 20A mostraron una clara reducción de su altura de pico respectiva, en comparación con la Figura 20B. Esta reducción en las alturas de los picos se vio acompañada de un aumento de la altura de los picos para los péptidos T20 y T21-22. Esto datos indican que los restos de aminoácidos básicos en el bucle 1 y bucle 3, que en ausencia de Ab-D se escindieron mediante tripsina para generar los péptidos T19,2 y T20,6, fueron resistentes a escisión por tripsina cuando Ab-D se preunió a esclerostina. La presencia de T20, T20,6 y T21-22 indica que el bucle 2 aún se escindía eficazmente cuando Ab-D estaba preunido a esclerostina. Estos datos indican que Ab-D se unió al lado del bucle 1 y bucle 3 del epítipo T20,6 definiendo de este modo el epítipo más pequeño “derivado 1 de T20,6 (nudo de cistina + 4 ramas)” mostrado en la Figura 21.

#### EJEMPLO 5

#### ENSAYOS *IN VIVO* DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-ESCLEROSTINA EN RATONES

Se obtuvieron ratones macho BDF1 de cuatro semanas de edad de Charles River Laboratories (Raleigh, NC) y se alojaron en jaulas limpias, con cinco animales por jaula. La temperatura ambiente se mantuvo entre 20 y 22,22 °C, y la humedad relativa se mantuvo entre 34 y 73%. El laboratorio que alojaba las jaulas tuvo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y cumplía todas las especificaciones de AAALAC. Se realizaron observaciones clínicas en todos los ratones en el estudio una vez al día.

Los anticuerpos monoclonales anti-esclerostina purificados (Ab-A Fig.1; Ab-B Fig.2; Ab-C Fig.3; Ab-D Fig.4) se diluyeron en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco estéril. Se inyectaron anticuerpos anti-esclerostina o vehículo PBS a los ratones por vía subcutánea a 21 µl por gramo de peso corporal, dos veces por semana (lunes y martes) a 25 mg/kg. Se diluyó PTH humano (1-34) en tampón de PTH (HCl 0,001, NaCl 0,15, BSA 2%) y se dosificó por vía subcutánea a 21 µl por gramo de peso corporal cinco veces a la semana (lunes, martes, miércoles, jueves, viernes) a 100 µg/kg como un control positivo (Figuras 5 y 6). El número de ratones por grupo fue de N=5 en las Figs. 5 y 6, y N=6 en la Figura 7.

#### Densitometría de hueso *in vivo* PIXImus

La densidad mineral ósea (DMO) se determinó semanalmente en la metáfisis tibial proximal y vértebras lumbares mediante Absorciometría de rayos X de Energía Dual periférica (pDEXA) con el sistema PIXImus2 de GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI. Se situó una región de interés (ROI) de 25 mm<sup>2</sup> para incluir la superficie articular proximal, la epífisis y el extremo proximal en la metáfisis de la tibia. Se situó una región de interés (ROI) para incluir las vértebras lumbares (L1-L5). Las regiones lumbar y tibial proximales se analizaron para determinar la densidad mineral ósea total. Se presentaron las medidas de los grupos  $\pm$  Desviación Típica y se compararon con el grupo de tratamiento con vehículo para análisis estadístico.

#### Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico con un Dunnett y Tukey-Kramer (usando MS Excel y JMP v. 5.0 para los datos de DMO). Las medidas de los grupos para cada conjunto de datos se consideraron significativamente diferentes cuando el P valor fue menor de 0,05 ( $P < 0,05$ ).

#### Actividad neutralizante de esclerostina de anticuerpos

Los aumentos estadísticamente significativos de DMO en comparación con el vehículo vistos para cada uno de Ab-A (Figura 5), Ab-B (Figura 5), Ab-C (Figura 6) y Ab-D (Figura 7) demuestran que estos cuatro anticuerpos son anticuerpos neutralizantes de esclerostina. Además estos datos muestran que, para anticuerpos anti-esclerostina que se unen a esclerostina de ratón, puede usarse tratamiento y análisis de ratones como se ha descrito anteriormente para identificar anticuerpos neutralizantes de esclerostina.

#### EJEMPLO 6

#### ENSAYO DE EXPLORACIÓN PARA ANTICUERPOS QUE BLOQUEAN LA UNIÓN DE UN ANTICUERPO CON ESCLEROSTINA HUMANA

La esclerostina humana se acopló a una microplaca de Biacore CM5 usando química de acoplamiento de amina convencional para generar una superficie recubierta de esclerostina. Se acoplaron 300 unidades de resonancia de esclerostina a la superficie.

Los anticuerpos para ensayar se diluyeron a una concentración de 200 µg/ml en tampón HBS-EP (que es HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005% (v/v)) y después se mezcló en una relación molar de uno a uno (basándose en el sitio de unión) para generar la mezcla de ensayo. Esta mezcla de ensayo contenía por lo tanto cada anticuerpo a una concentración de 100 µg/ml (1,3 µM basándose en un sitio de unión). También se

prepararon soluciones separadas que contenían cada uno de los anticuerpos en la mezcla de ensayo solamente. Estas soluciones contenían los anticuerpos individuales en tampón HBS-EP a una concentración de 100 µg/ml (1,3 µM basándose en un sitio de unión). Se pasaron 20 µl de la mezcla de ensayo sobre la microplaca recubierta con esclerostina a un caudal de 10 µl/min y se registró la cantidad de unión. La microplaca se trató después con dos pulsos de 60 segundos de HCl 30 mM para retirar todo el anticuerpo unido. Después se pasó una solución que contenía solamente uno de los anticuerpos de la mezcla de ensayo (a 1,3 µM en el mismo tampón que la mezcla de ensayo basándose en un sitio de unión) sobre la microplaca del mismo modo que la mezcla de ensayo y se registró la cantidad de unión. La microplaca se trató de nuevo para retirar todo el anticuerpo unido y finalmente se pasó una solución que contenía el otro anticuerpo de la mezcla de ensayo solamente (a 1,3 µM en el mismo tampón que la mezcla de ensayo basándose en un sitio de unión) sobre la microplaca y se registró la cantidad de unión.

La tabla posterior muestra los resultados de ensayos de bloqueo cruzado en una serie de anticuerpos diferentes. Los valores en cada celda de la tabla representan la cantidad de unión (en UR) vista cuando los anticuerpos (a 1,3 µM basándose en un sitio de unión) o tampón indicados en la fila superior de la tabla se mezclaron con los anticuerpos (a 1,3 µM basándose en un sitio de unión) o tampón indicados en la primera columna de la tabla.

|        | Tampón | Ab-4   | Ab-13  | Ab-A   | Ab-3  | Ab-19  |
|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|
| Tampón | -0,5   | 693    | 428,5  | 707,3  | 316,1 | 649,9  |
| Ab-4   | 687,7  | 795,1  | 1018,2 | 860,5  | 869,3 | 822,5  |
| Ab-13  | 425,6  | 1011,3 | 442,7  | 1108,4 | 431,9 | 1042,4 |
| Ab-A   | 692,4  | 833,1  | 1080,4 | 738,5  | 946,2 | 868,1  |
| Ab-3   | 305,5  | 845,1  | 428,2  | 952,2  | 344,4 | 895,7  |
| Ab-19  | 618,1  | 788,6  | 1022,5 | 863,3  | 891,5 | 658,7  |

Usando el valor de unión medio (en UR) para cada combinación de anticuerpos de la tabla anterior (puesto que cada combinación aparece dos veces) es posible calcular el porcentaje de la unión teórica mostrado por cada combinación de anticuerpos. La unión teórica se calcula como la suma de los valores medios para los componentes de cada mezcla de ensayo cuando se ensayan solos (es decir, anticuerpo y tampón).

|        | Tampón | Ab-4 | Ab-13 | Ab-A  | Ab-3 | Ab-19 |
|--------|--------|------|-------|-------|------|-------|
| Tampón |        |      |       |       |      |       |
| Ab-4   |        |      | 90,75 | 60,45 | 85,4 | 60,75 |
| Ab-13  |        |      |       | 96,9  | 58,0 | 97,0  |
| Ab-A   |        |      |       |       | 93,5 | 65,0  |
| Ab-3   |        |      |       |       |      | 94,4  |
| Ab-19  |        |      |       |       |      |       |

A partir de los datos anteriores resulta evidente que Ab-4, Ab-A y Ab-19 se bloquean de forma cruzada entre sí. De forma similar Ab-13 y Ab-3 se bloquean de forma cruzada entre sí.

#### EJEMPLO 7

#### ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO BASADO EN ELISA

Los volúmenes líquidos usados en este ejemplo serían los usados típicamente en ELISA de placa de 96 pocillos (por ejemplo 50-200 µl/pocillo). En este ejemplo se supone que Ab-X y Ab-Y tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 kD y tienen 2 sitios de unión de esclerostina por molécula de anticuerpo. Un anticuerpo anti-esclerostina (Ab-X) se usa para recubrir (por ejemplo 50 µl de 1 µg/ml) una placa de ELISA de 96 pocillos [por ejemplo, Microplaca de Fondo Plano EIA/RIA de 96 Pocillos de Corning (Producto nº 3590), Corning Inc., Acton, MA] durante al menos una hora. Después de esta etapa de recubrimiento se retira la solución de anticuerpo, la placa se lava una vez o dos veces con solución de lavado (por ejemplo, PBS y Tween 20 0,05%) y después se bloquea usando una solución de bloqueo apropiada (por ejemplo, PBS, BSA 1%, suero de cabra 1% y Tween 20 0,5%) y procedimientos conocidos en la técnica. La solución de bloqueo se retira después de la placa de ELISA y se añade



un segundo anticuerpo anti-esclerostina (Ab-Y) que se ensaya con respecto a su capacidad para bloquear de forma cruzada el anticuerpo de recubrimiento, en exceso (por ejemplo 50 µl de 10 µg/ml) en solución de bloqueo a los pocillos apropiados de la placa de ELISA. A continuación, se añade después una cantidad limitada (por ejemplo 50 µl de 10 ng/ml) de esclerostina en solución de bloqueo a los pocillos apropiados y la placa se incuba durante al menos una hora a temperatura ambiente en agitación. La placa se lava después 2-4 veces con solución de lavado. Se añade una cantidad apropiada de un reactivo de detección de esclerostina [por ejemplo, anticuerpo policlonal anti-esclerostina biotinilado que se ha unido en complejo previamente con una cantidad apropiada de un conjugado de peroxidasa de rábano rusticano-esclerostina (HRP)] en solución de bloqueo a la placa de ELISA y se incuba durante al menos una hora a temperatura ambiente. La placa se lava después al menos cuatro veces con solución de lavado y se desarrolla con un reactivo apropiado [por ejemplo, sustratos de HRP tales como TMB (colorimétrico) o diversos sustratos luminiscentes de HRP]. La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso Ab-Y), solamente tampón de esclerostina (es decir sin esclerostina) y reactivos de detección de esclerostina. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en pocillos con el anticuerpo de recubrimiento (en este caso Ab-X), solamente tampón del segundo anticuerpo en fase de solución (es decir, sin segundo anticuerpo en fase de solución), esclerostina y reactivos de detección de esclerostina. Es necesario que el ensayo de ELISA se procese de tal modo que la señal de control de positivo sea al menos 6 veces la señal de fondo.

Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y para esclerostina) resultantes de la elección de qué anticuerpo usar como el anticuerpo de recubrimiento y cuál usar como el segundo anticuerpo (competidor), es necesario que el ensayo de bloqueo cruzado se procese en dos formatos:

- 1) el formato 1 es donde Ab-X es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución y
- 2) el formato 2 es donde Ab-Y es el anticuerpo que se usa para recubrir la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.

Ab-X y Ab-Y se definen como de bloqueo cruzado si, en el formato 1 o en el formato 2, el anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución es capaz de provocar una reducción de entre el 60% y el 100%, específicamente entre el 70% y el 100%, y más específicamente entre el 80% y 100%, de la señal de detección de esclerostina (es decir la cantidad de esclerostina unida por el anticuerpo de recubrimiento) en comparación con la señal de detección de esclerostina obtenida en ausencia del anticuerpo anti-esclerostina en fase de solución (es decir los pocillos de control positivos).

En el caso de que se use una versión marcada de esclerostina en el ELISA, tal como una Esclerostina marcada con His N terminal (R&D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos; 2005 cat n° 1406-ST-025) entonces un tipo apropiado de reactivo de detección de esclerostina incluiría un anticuerpo anti-His marcado con HROP. Además de usar Esclerostina marcada con His N terminal, también podría usarse Esclerostina marcada con His C terminal. Además, podrían usarse diversos otros marcadores y combinaciones de proteínas de unión a marcador conocidos en la técnica en este ensayo de bloqueo cruzado basado en ELISA (por ejemplo, marcador HA con anticuerpos anti-HA; marcador FLAG con anticuerpos anti-FLAG, marcador de biotina con estreptavidina).

## EJEMPLO 8

### ENSAYO DE MINERALIZACIÓN BASADO EN CÉLULAS PARA IDENTIFICAR AGENTES CAPACES DE ANTAGONIZAR LA ACTIVIDAD DE ESCLEROSTINA

#### Introducción

Se usa mineralización por células de linaje de osteoblastos en cultivo, bien células primarias o bien líneas celulares, como un modelo *in vitro* de formación de hueso. La mineralización tarda de aproximadamente una a seis semanas en producirse comenzando con la inducción de la diferenciación de células de linaje de osteoblastos mediante uno o más agentes de diferenciación. La secuencia global de acontecimientos implica proliferación celular, diferenciación, producción de matriz extracelular, maduración de matriz y finalmente deposición de minerales, que se refiere a la cristalización y/o deposición de fosfato cálcico. Esta secuencia de acontecimientos que comienza con la proliferación y diferenciación celular, y que termina con la deposición de mineral se denomina en el presente documento mineralización. La medición de calcio (mineral) es el resultado del ensayo.

La deposición de mineral tiene una fuerte característica biofísica, porque una vez que las "semillas" minerales comienzan a formarse, la cantidad total de mineral que se depositará en el cultivo completo puede en ocasiones depositarse con bastante rapidez, tal como en un periodo de unos pocos días después. El momento y alcance de la deposición mineral en cultivo están influidos, en parte, por las células/línea celular de linaje de osteoblastos particular que se use, las condiciones de crecimiento, la elección de agentes de diferenciación y el número de lote particular del suero usado en el medio de cultivo celular. Para cultivos de mineralización de línea celular/célula de linaje de osteoblastos, deberían ensayarse al menos de ocho a quince lotes de suero de más de un proveedor para

identificar un lote de suero particular que permita que se produzca la mineralización.

Las células MC3T3-E1 (Sudo H *et al.*, *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96: 191-198) y subclones de la línea celular original pueden formar mineral en cultivo tras su crecimiento en presencia de agentes de diferenciación. Dichos subclones incluyen MC3T3-E1-BF (Smith E, Redman R, Logg C, Coetzee G, Kasahara N, Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J Biol Chem 275: 19992-20001).

#### Identificación de Anticuerpos Neutralizantes de Esclerostina

Se usaron células MC3T3-E1-BF para el ensayo de mineralización. Se usaron ácido ascórbico y B-glicerofosfato para inducir diferenciación de células MC3T3-E1-BF que conduzca a deposición mineral. El protocolo de exploración específico, en formato de 96 pocillos, implicó sembrar células en placas un miércoles, seguido de siete cambios de medio (como se describe adicionalmente posteriormente) durante un período de 12 días, teniendo lugar la mayor parte de la deposición mineral aproximadamente en las dieciocho horas finales (por ejemplo, del domingo por la noche al lunes). Para cualquier tratamiento dado, se usaron 3 pocillos (N=3). El momento y alcance específicos de la deposición mineral pueden variar dependiendo, en parte, del número de lote de suero particular que se use. Los experimentos de control permitirán explicar dichas variables, como se conoce bien en la técnica de la experimentación de cultivo celular en general.

En este sistema de ensayo la esclerostina inhibió uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducían a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibió la mineralización). Los anticuerpos anti-esclerostina que fueron capaces de neutralizar la actividad inhibidora de esclerostina posibilitaron la mineralización del cultivo en presencia de esclerostina de modo que hubo un aumento estadísticamente significativo de la deposición de fosfato cálcico (medido como calcio) en comparación con la cantidad de calcio medida en el grupo de tratamiento solamente con esclerostina (es decir, sin anticuerpo). Para análisis estadístico (usando MS Excel y JMP) se usó un ANOVA de 1 vía seguido de comparación de Dunnett para determinar diferencias entre grupos. Las medias de grupo para cada conjunto de datos se consideraron significativamente diferentes cuando el P valor fue menor de 0,05 ( $P < 0,05$ ). Se muestra un resultado representativo del procesamiento de este ensayo en la Figura 22. En ausencia de esclerostina de ratón recombinante, la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral sucedieron con normalidad. Se muestran los niveles de calcio en cada grupo de tratamiento como medias  $\pm$  Error Típico de la Media (ETM). En este experimento ejemplar los niveles de calcio del ensayo de calcio fueron  $\sim 31 \mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, la adición de esclerostina de ratón recombinante provocó inhibición de la mineralización y el calcio se redujo en  $\sim 85\%$ . La adición de anticuerpo monoclonal anti-esclerostina Ab-19 o Ab-4 junto con la esclerostina recombinante dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en la deposición mineral, en comparación con el grupo solamente de esclerostina, debido a que la actividad inhibidora de esclerostina se neutralizó por uno de los anticuerpos. Los resultados de este experimento indican que Ab-19 y Ab-4 son anticuerpos monoclonales neutralizantes de esclerostina (Mab).

La Figura 23 muestra un resultado muy similar usando esclerostina humana recombinante y dos Mab anti-esclerostina humanizados. La Figura 24 también muestra un resultado muy similar usando esclerostina humana recombinante y Mab anti-esclerostina de ratón y humanizados según se indica.

Los anticuerpos usados para los experimentos mostrados en la Fig. 22, 23 y 24 tienen pesos moleculares de aproximadamente 145 kD y tienen 2 sitios de unión a esclerostina por molécula de anticuerpo.

Se describe a continuación un protocolo de cultivo de células MC3T3-E1-BF.

| Reactivos y Medios         |                  |                                    |
|----------------------------|------------------|------------------------------------|
| Reactivos                  | Compañía         | Nº de catálogo                     |
| Alfa-MEM                   | Gibco-Invitrogen | 12571-048                          |
| Ácido ascórbico            | Sigma            | A4544                              |
| Beta-glicerofosfato        | Sigma            | G6376                              |
| PenStrepGlutamina 100X     | Gibco-Invitrogen | 10378-016                          |
| Dimetilsulfóxido (DMSO)    | Sigma            | D5879 o D2650                      |
| Suero fetal bovino (FBS)   | Cansera          | CS-C08-500 (nº de lote SF50310)    |
| o suero fetal bovino (FBS) | TerraCell Int.   | CS-C08-1000A (nº de lote SF-20308) |

Alfa-MEM se fabrica habitualmente con una fecha de caducidad de 1 año. Para el cultivo celular se usó Alfa-MEM que no tenía más de 6 meses después de la fecha de fabricación.

#### Medio de Expansión

(Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) se preparó como sigue:

Se descongeló un frasco de 500 ml de FBS y se esterilizó por filtración a través de un filtro de 0,22 micrómetros. Se añadieron 100 ml de este FBS a 1 litro de Alfa-MEM seguido de la adición de 10 ml de PenStrepGlutamina 100x.

El FBS no usado se separó en alícuotas y se volvió a congelar para uso posterior.

El Medio de Diferenciación (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu + ácido ascórbico 50 µg/ml + beta-glicerofosfato 10 mM) se preparó como sigue:

Se prepararon 100 ml de Medio de Diferenciación complementando 100 ml de Medio de Expansión con ácido ascórbico y beta-glicerofosfato como sigue:

|                  | Conc. de reserva (véase posteriormente) | Volumen | Conc. Final                     |
|------------------|-----------------------------------------|---------|---------------------------------|
| Ácido ascórbico  | 10 mg/ml                                | 0,5 ml  | 100 µg/ml (50 µg/ml + 50 µg/ml) |
| β-glicerofosfato | 1 M                                     | 1,0 ml  | 10 nM                           |

Se preparó Medio de Diferenciación complementando Medio de Expansión solamente el día en que el Medio de Diferenciación iba a usarse para cultivo celular. La concentración final de ácido ascórbico en el Medio de Diferenciación es de 100 µg/ml debido a que Alfa-MEM ya contiene ácido ascórbico 50 µg/ml. Se preparó solución madre de ácido ascórbico (10 mg/ml) y se separó en alícuotas para congelar a -80 °C. Cada alícuota se usó solamente una vez (es decir no se volvió a congelar). Se preparó solución madre de betaglicerofosfato (1 M) y se separó en alícuotas para congelar a -20 °C. Cada alícuota se congeló y se descongeló un máximo de 5 veces antes de descartarse.

Cultivo Celular para expansión de células MC3T3-E1-BF.

Se realizó cultivo celular a 37 °C y CO<sub>2</sub> 5%. Se generó un banco de células para los fines de explorar con respecto a anticuerpos neutralizantes de esclerostina. El banco de células se creó como sigue:

Se descongeló un recipiente de células MC3T3-E1-BF congeladas mediante agitación en un baño de agua a 37 °C. Las células descongeladas se pusieron en 10 ml de Medio de Expansión (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) en un tubo de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos. Las células se resuspendieron después en 4 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, se sembraron  $1 \times 10^6$  células en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu en un matraz T175.

Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente a los 7 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  células en placas con 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces de T175 usados para sembrar en este punto dependió del número de células totales disponible y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces T175 usados para sembrar en este punto dependió del número total de células disponibles y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se sembraron a  $1 \times 10^6$  en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu por cada matraz T175. El número de matraces T175 usados para sembrar en este punto dependió del número total de células disponibles y el número deseado de matraces que debían llevarse al siguiente pase. Las células extra se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

Cuando este pase fue confluyente (aproximadamente 3-4 días), las células se tripsinizaron con tripsina/EDTA (Tripsina 0,05%; EDTA 0,53 mM), se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos y después se resuspendieron en 5 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células usando azul de tripano y un hemacitómetro, las células se congelaron a  $1-2 \times 10^6$  células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%. Este "pase final" de células congeladas fue el pase que se usó para el ensayo de exploración.

Cultivo celular para mineralizar células MC3T3-E1-BF.

Se realizó cultivo celular a 37 °C y CO<sub>2</sub> 5%. Es deseable minimizar las fluctuaciones de temperatura y % de CO<sub>2</sub> durante el procedimiento de cultivo celular de mineralización. Esto puede conseguirse minimizando el tiempo que las placas pasan fuera del incubador durante la alimentación y también minimizando el número de veces que se abre y se cierra la puerta del incubador durante el procedimiento de cultivo celular de mineralización. A este respecto puede ser útil tener un incubador de cultivo tisular que esté dedicado exclusivamente al cultivo celular de mineralización (y por lo tanto no se abra o cierre más de lo que es necesario).

Se descongeló un número apropiado de recipientes de "pase final" preparados como se ha descrito anteriormente mediante agitación en un baño de agua a 37 °C. Las células descongeladas se pusieron en 10 ml de Medio de Expansión (Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu) en un tubo de 50 ml y se sedimentaron por centrifugación suavemente durante 5 minutos. Las células se resuspendieron después en 4 ml de Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu. Después de determinar el número de células por azul de tripano y hemacitómetro, se sembraron 2500 células en placas en 200 microlitros de medio de Expansión por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con colágeno I (Becton Dickinson Labware, cat. n° 354407).

Para evitar un efecto de mineralización de borde de placa, las células no se sembraron en las placas en la columna/fila más externa en todo el borde de la placa. En su lugar se añadieron 200 microlitros de PBS a estos pocillos.

#### Procedimiento de cultivo celular ejemplar

En el siguiente procedimiento, se indica que el día de partida para la siembra de las células en placas es un miércoles. Si se usa un día de la semana diferente como el día de partida para la siembra de las células en placas, ese día dará inicio al programa diario de retirada y adición de medio durante el proceso completo como se indica posteriormente. Por ejemplo, si las células se siembran un martes, el medio no debería retirarse y añadirse el primer viernes y sábado, ni el segundo viernes y sábado. Con un comienzo en martes, las placas se prepararían para el ensayo de calcio el domingo final.

Las células se sembraron un miércoles a 2500 células en 200 µl de medio de Expansión.

El jueves se retiró todo el medio de Expansión y se añadieron 200 µl de Medio de Diferenciación.

El viernes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo. El lunes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo. El martes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo. El miércoles se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.

El jueves se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo.

El viernes se retiraron 100 µl de medio y se añadieron 100 µl de Medio de Diferenciación nuevo. El lunes siguiente se prepararon placas para el ensayo de calcio como sigue:

Las placas se lavaron una vez con Tris 10 mM, HCl pH 7-8.

Trabajando bajo una campana de humos, se añadieron 200 µl de NHC 0,5 N por pocillo. Las placas se congelaron después a -80 °C.

Justo antes de medir el calcio, las placas se congelaron-descongelaron dos veces y después se usó trituración con una pipeta multicanal para dispersar los contenidos de la placa. Después se permitió que los contenidos de la placa reposaran a 4 °C durante 30 minutos momento en el cual se retiró una cantidad apropiada de sobrenadante para medir el calcio usando un kit de calcio disponible en el mercado. Un kit ejemplar y no limitante es Calcium (CPC) Liquicolor, Cat. N° 0150-250, Stanbio Laboratory, Boerne, TX.

En este ensayo basado en células, la esclerostina inhibe uno o más de la secuencia de acontecimientos que conducen a e incluyendo la deposición mineral (es decir, la esclerostina inhibe la mineralización). Por lo tanto, en experimentos en los que se indujo esclerostina en el experimento de cultivo celular particular, se añadió la esclerostina recombinante al medio comenzando el primer jueves y cada día de alimentación a continuación. En los casos en los que se ensaya un anticuerpo monoclonal anti-esclerostina (Mab) con respecto a la capacidad para neutralizar esclerostina, es decir, permitir la mineralización neutralizando la capacidad de la esclerostina para inhibir la mineralización, el Mab se añadió al medio comenzando el primer jueves y cada día de alimentación a continuación. De acuerdo con el protocolo, eso se consiguió como sigue: el Mab se preincubó con la esclerostina recombinante en medio de Diferenciación durante 45-60 minutos a 37 °C y después este medio se usó para alimentar a las células.

Se ha descrito anteriormente un protocolo de mineralización de 12 días para las células MC3T3-E1-BF. Usando los

5 mismos reactivos y protocolo de alimentación, las células originales MC3T3-E1 (Sudo H, Kodama H-A, Amagai Y, Yamamoto S, Kasai S. 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J Cell Biol 96: 191-198) que los inventores obtuvieron del Banco de Células RIKEN (RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-1-1 Koyadai, Tsukubashi, Ibaraki 305-0074, Japón) tardaron más en mineralizarse (20 días totales para la mineralización) que las células MC3T3-E1-BF. La mineralización de las células MC3T3-E1 originales se inhibió mediante esclerostina recombinante y esta inhibición se bloqueó usando un anticuerpo neutralizante de esclerostina.

#### EJEMPLO 9

10 EL ANTICUERPO ANTI-ESCLEROSTINA PROTEGE DE LA PÉRDIDA DE HUESO INDUCIDA POR INFLAMACIÓN EN EL MODELO DE TRANSFERENCIA DE CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>HI</sup> DE COLITIS EN RATONES SCID

#### Sumario del modelo

15 La inyección del subconjunto CD45RB<sup>alto</sup> de linfocitos T CD4<sup>+</sup> en ratones *scid* C.B-17 da como resultado la inflamación intestinal crónica con características similares a las de enfermedad inflamatoria del intestino humana (IBD). Se observa diarrea y enfermedad de debilitamiento 3-5 semanas después de la transferencia celular con infiltración de leucocitos grave en el colon acompañado de hiperplasia de células epiteliales y formación de granuloma. Los ratones *scid* C.B-17 que reciben el subconjunto recíproco de células CD4<sup>+</sup>, las que expresan CD45RB<sup>bajo</sup>, no muestran colitis y tienen un aumento de peso indistinguible de ratones *scid* no inyectados. Además de los síntomas de colitis, el modelo de transferencia de linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>alto</sup> de colitis está acompañado de una reducción de la densidad mineral ósea (DMO), que se cree que es principalmente mediante mecanismos inflamatorios en lugar de malabsorción dietética (Byrne, F. R. *et al*, Gut 54: 78-86, 2005).

#### Inducción de colitis y pérdida de hueso inducida por inflamación

20 Se tomaron bazo de ratones balb/c hembra y se rompieron mediante un tamiz celular de 70 µm. La población de CD4<sup>+</sup> se enriqueció después mediante selección negativa con Dynabeads usando anticuerpos contra B220, MAC-1, CD8 e I-A<sup>d</sup>. La población enriquecida se tiñó después con anti-CD4 conjugado con FITC y anti-CD45RB conjugado con PE y se fraccionó en poblaciones CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>alto</sup> y CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>bajo</sup> por separación de dos colores en un Moflo (Dakocytometry). Las poblaciones de CD45RB<sup>alto</sup> y CD45RB<sup>bajo</sup> se definieron como el 40% de tinción más brillante y el 20% de tinción más pálida de células CD4<sup>+</sup> respectivamente. Se inyectaron después 5x10<sup>5</sup> células i.p. en ratones *scid* C.B-17 el día 0 y se supervisó el desarrollo de colitis mediante la aparición de heces blandas o diarrea y pérdida de peso. Se tomaron mediciones de densidad mineral ósea al final del estudio (día 88).

#### Efecto del tratamiento anti-Esclerostina en síntomas de colitis y DMO

40 Se dosificó IgG Ab-A a 10 mg/kg s.c. desde el día antes de la transferencia de células CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>alto</sup> y se comparó con ratones que recibieron el anticuerpo de control negativo 101.4 también dosificado a 10 mg/kg s.c. Los anticuerpos se dosificaron semanalmente a continuación. Un grupo de ratones que recibió células CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>bajo</sup> no patógenas y se dosificaron con 10 mg/kg de 101.4 se estudió como un control. Al final del estudio (día 88) se midió la densidad mineral ósea y se tomaron secciones del colon para análisis de infiltración celular y evaluación de daño histológico.

##### a) Sin efecto en síntomas de colitis

50 Los síntomas de colitis típicos tales como pérdida de peso e infiltración de células inflamatorias en el colon no se vieron afectados por el tratamiento con Ab-A. De forma similar no hubo mejora de daño histológico al colon después del tratamiento con Ab-A.

##### b) Inhibición de pérdida inducida por inflamación de densidad mineral ósea.

55 El día 88 después de la transferencia de células en ratones *scid* C.B-17, se midió la densidad mineral ósea (DMO total, DMO de vértebras y DMO del fémur). En comparación con ratones de control que recibieron células no patógenas CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>bajo</sup>, los ratones que recibieron linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>alto</sup> y el anticuerpo de control negativo 101.4 tuvieron densidad mineral ósea reducida, como se muestra en la Figura 25. Por el contrario, no se observó reducción de DMO después de tratamiento con Ab-A. Las mediciones total, de vértebras y de fémur de DMO fueron significativamente mayores en ratones que recibieron linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>alto</sup> y se trataron con Ab-A que los ratones que recibieron linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD45RB<sup>alto</sup> y se trataron con 101.4 (P<0,001 por ensayo de comparación múltiple de Bonferroni).

## EJEMPLO 10

DETERMINACIÓN BASADA EN KINEXA DE AFINIDAD ( $K_D$ ) DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA POR ESCLEROSTINA HUMANA

La afinidad de varios anticuerpos anti-esclerostina por esclerostina humana se evaluó mediante un análisis de unión en equilibrio en solución usando KinExA<sup>®</sup> 3000 (Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID). Para estas mediciones, se pre-recubrieron perlas Reacti-Gel 6x (Pierce, Rockford, IL) con esclerostina humana 40 µg/ml en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 50 mM, pH 9,6 a 4 °C durante una noche. Las perlas se bloquearon después con BSA 1 mg/ml en Tris-HCl 1 M, pH 7,5 a 4 °C durante dos horas. Se mezclaron 10 pM, 30 pM o 100 pM del anticuerpo con diversas concentraciones de esclerostina humana, que varió en concentración de 0,1 pM a 1 nM, y se equilibró a temperatura ambiente durante más de 8 horas en PBS con BSA 0,1 mg/ml y P20 0,005%. Las mezclas se pasaron después sobre las perlas recubiertas con esclerostina humana. La cantidad de anticuerpo anti esclerostina unido a perlas se cuantificó usando anticuerpos anti-IgG de ratón de cabra marcados con Cy5 fluorescente o anti-IgG humana de cabra marcados con Cy5 fluorescente (Jackson Immuno Research, West Grove, PA) para las muestras de anticuerpo de ratón o humano, respectivamente. La cantidad de señal fluorescente medida fue proporcional a la concentración de anticuerpo anti-esclerostina libre en cada mezcla de reacción en equilibrio. La constante de disociación en equilibrio ( $K_D$ ) se obtuvo a partir de regresión no lineal de las curvas de competición usando un modelo de unión homogénea de un sitio de curva n proporcionado en el software KinExA Pro. Los resultados de los ensayos de KinExA para los anticuerpos seleccionados se resumen en la siguiente tabla.

| Anticuerpos | Antígeno            | $K_D$ (pM) | intervalo de confianza al 95% |
|-------------|---------------------|------------|-------------------------------|
| Ab-13       | Esclerostina Humana | 0,6        | 0,4 ~ 0,8 pM                  |
| Ab-4        | Esclerostina Humana | 3          | 1,8 ~ 4 pM                    |
| Ab-19       | Esclerostina Humana | 3          | 1,7 ~ 4 pM                    |
| Ab-14       | Esclerostina Humana | 1          | 0,5 ~ 2 pM                    |
| Ab-5        | Esclerostina Humana | 6          | 4,3 ~ 8 pM                    |
| Ab-23       | Esclerostina Humana | 4          | 2,1 ~ 8 pM                    |

## EJEMPLO 11

## MÉTODO DE BIACORE PARA DETERMINAR LA AFINIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA HUMANIZADOS POR ESCLEROSTINA HUMANA.

La tecnología BIAcore supervisa la unión entre biomoléculas en tiempo real y sin la necesidad de marcaje. Uno de los que interaccionan, denominado el ligando, se inmoviliza directamente o se captura en la superficie inmovilizada mientras que el otro, denominado el analito, fluye en solución sobre la superficie capturada. El sensor detecta el cambio de masa en la superficie sensora a medida que el analito se une al ligando para formar un complejo en la superficie. Esto corresponde al proceso de asociación. El proceso de disociación se supervisa cuando el analito se reemplaza por tampón. En el ensayo de BIAcore de afinidad, el ligando es el anticuerpo anti-esclerostina y el analito es esclerostina.

Instrumento

Biacore<sup>®</sup> 3000, Biacore AB, Uppsala, Suecia

Microplaca sensora

CM5 (uso de investigación) Número de Catálogo: BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Las microplacas se almacenaron a 4 °C.

Solución de BIAnormalización

Glicerol al 70% (p/p). Parte del Kit de BIAmantenimiento Número de Catálogo: BR-1002-51, Biacore AB, Uppsala, Suecia. El kit de BIAmantenimiento se almacenó a 4 °C.

Kit de Acoplamiento de Amina

Número de Catálogo: BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Suecia.

Clorhidrato de etil-3-(e-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC). Compuesto hasta 75 mg/ml en agua destilada y almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

N-hidroxisuccinimida (NHS). Compuesto hasta 11,5 mg/ml en agua destilada y almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

Clorhidrato de etanolamina 1 M – NaOH pH 8,5. Almacenado en alícuotas de 200 µl a -70 °C.

#### Tampones

Tampón de ejecución para inmovilizar el anticuerpo de captura: HBS-EP (que es HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%). Número de Catálogo: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Suecia.

Tampón almacenado a 4 °C. Tampón de inmovilización: Acetato 5.0 (que es acetato sódico 10 mM pH 5,0). Número de Catálogo: BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Tampón almacenado a 4 °C.

Tampón de ejecución para ensayo de unión: HBS-EP (que es HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%, Número de Catálogo: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Suecia) con CM-Dextrano añadido a 1 mg/ml (Número de Catálogo 27560, Fluka BioChemika, Buchs, Suiza). Tampón almacenado a 4 °C.

#### Captura de ligando

IgG anti-humano de cabra fragmento F(ab')<sub>2</sub> Affinipure, específico de fragmento Fc. Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, Estados Unidos) número de Catálogo: 109-006-098. Reactivo almacenado a 4 °C.

#### Ligando

Anticuerpos anti-esclerostina humana humanizados Ab5, Ab14 y Ab20.

#### Analito

Esclerostina humana recombinante. Alícuotas almacenadas a -70 °C y descongeladas una vez para cada ensayo.

#### Solución de regeneración

HCl 40 mM preparado por dilución con agua destilada a partir de una solución madre 11,6 M (BDH, Poole, Inglaterra. Número de catálogo: 101254H).

NaOH 5 mM preparado mediante dilución con agua destilada a partir de una solución madre 50 mM. Número de catálogo: BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Suecia.

#### Método de Ensayo

El formato de ensayo fue captura del anticuerpo anti-esclerostina mediante Fc anti-IgG humano inmovilizado, después valoración de la esclerostina sobre la superficie capturada.

Se proporciona a continuación un ejemplo del procedimiento:

Se realizó BIA (Análisis de Interacción Biomolecular) usando un BIAcore 3000 (BIAcore AB). Se inmovilizó IgG anti-humano de cabra Fragmento F(ab')<sub>2</sub> Affinipure, específico de fragmento Fc (Jackson ImmunoResearch) en una microplaca sensora CM5 mediante química de acoplamiento de amina hasta un nivel de captura de ~4000 unidades de respuesta (UR). Se usó tampón HBS-EP (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 0,005%, BIAcore AB) que contenía CM-Dextrano 1 mg/ml como el tampón de ejecución con un caudal de 10 µl/min. Se usó una inyección de 10 µl del anticuerpo anti-esclerostina a ~5 µg/ml para captura por el Fc anti-IgG humano inmovilizado. Los niveles de captura de anticuerpo fueron típicamente 100-200 UR. La esclerostina se valoró sobre el anticuerpo anti-esclerostina capturado a diversas concentraciones a un caudal de 30 µl/min. La superficie se regeneró por dos inyecciones de 10 µl de HCl 40 mM, seguido de una inyección de 5 µl de NaOH 5 mM a un caudal de 10 µl/min.

Se analizaron curvas de unión con resta de fondo usando el software BIAevaluation (versión 3.2) siguiendo procedimientos convencionales. Se determinaron los parámetros cinéticos a partir del algoritmo de ajuste.

Los datos cinéticos y las constantes de disociación calculadas se proporcionan en la Tabla 2.

TABLA 2: Afinidad de anticuerpos anti-esclerostina para esclerostina

| Anticuerpo | ka (1/Ms) | k-d (1/s) | Kd (pM) |
|------------|-----------|-----------|---------|
| Ab-5       | 1,78E+06  | 1,74E-04  | 97,8    |
| Ab-14      | 3,30E+06  | 4,87E-06  | 1,48    |

| Anticuerpo | ka (1/Ms) | k-d (1/s) | Kd (pM) |
|------------|-----------|-----------|---------|
| Ab-20      | 2,62E+06  | 4,16E-05  | 15,8    |

#### ENSAYOS *IN VIVO* DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-ESCLEROSTINA EN MONOS CYNOMOLGUS

Se usaron treinta y tres monos cynomolgus hembra de aproximadamente 3-5 años de edad (*Macaca fascicularis*) en este estudio de 2 meses. El estudio contenía 11 grupos:

- Grupo 1: vehículo (N=4)
- Grupo 2: Ab-23 (N=2, dosis 3 mg/kg)
- Grupo 3: Ab-23 (N=3, dosis 10 mg/kg)
- Grupo 4: Ab-23 (N=3, dosis 30 mg/kg)
- Grupo 5: Ab-5 (N=3, dosis 3 mg/kg)
- Grupo 6: Ab-5 (N=3, dosis 10 mg/kg)
- Grupo 7: Ab-5 (N=3, dosis 30 mg/kg)
- Grupo 8: Ab-14 (N=3, dosis 3 mg/kg)
- Grupo 9: Ab-14 (N=3, dosis 10 mg/kg)
- Grupo 10: Ab-14 (N=3, dosis 30 mg/kg)
- Grupo 11: Hormona paratiroidea (1-34) [PTH (1-34)] (N=3, dosis 10 µg/kg)

Toda la dosificación fue subcutánea. Se dosificó PTH (1-34) cada día, los anticuerpos monoclonales (Mab) se dosificaron dos veces (primera dosis al comienzo del estudio y segunda dosis en el punto temporal de un mes). Para evaluación de parámetros de hueso (por ejemplo densidad mineral ósea) se realizaron exploraciones pQCT (tomografía computarizada cuantitativa periférica) y DXA (absorciometría de rayos X de energía dual) antes del comienzo del estudio (para obtener los valores de línea basal) y después de un mes (antes de la segunda dosis de Mab) y finalmente al final del estudio (punto temporal de 2 meses) momento en el cual se realizaron necropsias de los monos para análisis adicional (por ejemplo análisis histomorfométrico). Los animales se marcaron con fluorocromo (días 14, 24, 47 y 57) para histomorfometría dinámica. Se recogió suero en diversos puntos temporales durante el estudio [día 1 antes de la dosis (el día de la primera dosis de Mab), día 1 doce horas después de la dosis, día 2, día 3, día 5, día 7, día 14, día 21, día 28, día 29 doce horas después de la dosis (el día 29 fue el día de la segunda y última dosis de Mab), día 30, día 31, día 33, día 35, día 42, día 49 y día 56].

Se midieron tres biomarcadores de suero relacionados con hueso usando kits disponibles en el mercado:

- Osteocalcina (OC) (Kit de Radioinmunoensayo de Osteocalcina DSL; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, Estados Unidos).
- Propéptido N-terminal de Procolágeno de Tipo I (P1NP) (Kit de Radioinmunoensayo de P1NP; Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia).
- Fragmentos de C-telopéptido de cadenas α1 de colágeno de tipo I (sCTXI) (Serum CrossLaps® ELISA; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Dinamarca).

Las exploraciones de pQCT y DXA produjeron datos sobre diversos parámetros del hueso (incluyendo densidad mineral ósea (DMO) y contenido mineral óseo) a lo largo de numerosos sitios esqueléticos (incluyendo metáfisis y diáfisis tibial, metáfisis y diáfisis radial, cuello femoral, vértebras lumbares). El análisis de estos datos de hueso (porcentaje de cambio de línea basal para cada animal) y los datos de biomarcadores de suero anabólicos (OC, P1NP) (porcentaje de cambio desde la línea basal para cada animal) revelaron aumentos estadísticamente significativos, frente al grupo de vehículo, en algunos parámetros en algunos de los puntos temporales y dosis para cada Mab. Estos datos de parámetros de hueso, datos de biomarcadores de suero, así como los datos histomorfométricos, indicaron que cada uno de los 3 Mab (Ab-23, Ab-5 y Ab-14) fue capaz de neutralizar la esclerostina en monos cynomolgus. Esta actividad fue más robusta para Ab-23 y Ab-5, particularmente a la dosis más alta (30 mg/kg), con un claro aumento en la formación del hueso (efecto anabólico) así como aumentos netos de hueso (por ejemplo, DMO). También se encontraron aumentos estadísticamente significativos en parámetros del hueso y parámetros histomorfométricos anabólicos para el grupo de control positivo (PTH (1-34)).

Se aumentaron los marcadores de formación de hueso en suero (P1NP, osteocalcina) ( $p < 0,05$  frente a vehículo (VEH)) en diversos puntos temporales y dosis, pero particularmente en los grupos de 30 mg/kg para Ab-23 y Ab-5. Los análisis histomorfométricos revelaron aumentos drásticos ( $p < 0,05$  frente a VEH) en las tasas de formación de hueso en hueso esponjoso en vértebras lumbares y tibia proximal (aumento de hasta 5 veces), así como en la superficie endocortical de la mitad del fémur (aumento de hasta 10 veces) a las dosis más altas de Ab-23 y Ab-5. El grosor trabecular se aumentó con dosis alta de Ab-23 y Ab-5 en vértebras lumbares ( $>60\%$ ,  $p < 0,05$  frente a VEH). Al final del estudio (2 meses), la DMO de área, como porcentaje de cambio desde la línea basal, aumentó ( $p < 0,05$  frente a VEH) en el cuello femoral, radio ultra-distal (Ab-23, 30 mg/kg) y vértebras lumbares (Ab-5, 30 mg/kg). Los aumentos de DMO de área en las vértebras lumbares estuvieron acompañados de aumentos en la fuerza vertebral (97% de aumento en la carga máxima vertebral para Ab-23, 30 mg/kg;  $p < 0,05$  frente VEH); los valores de línea basal para DMO de área lumbar antes de la dosificación de Mab fueron estadísticamente similares entre todos los grupos.



En resumen, la administración a corto plazo de Mab neutralizantes de esclerostina en monos cynomolgus dio como resultado, en parte, aumentos de la formación de hueso, DMO y fuerza ósea vertebral.

## LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> UCB S.A. Amgen, Inc.  
 <120> EPÍTOPOS

10 <130> 60117-223  
 <150>  
 <151> 25-04-2006

15 <150>  
 <151> 17-04-2006  
 <150> 60/782.244  
 <151> 13-03-2006

20 <150> 60/776.847  
 <151> 24-02-2006  
 <150> 60/667.583  
 <151> 03-05-2005

25 <160> 396  
 <170> FastSEQ para windows Versión 4.0

30 <210> 1  
 <211> 190  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 1

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

40 <210> 2  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

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

5 <210> 3  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <400> 3

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

15 <210> 4  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

20 <400> 4

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

25 <210> 5  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 5

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

35 <210> 6  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 6

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

40 <210> 7  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

45 <400> 7

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

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

<210> 8  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 8

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

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

<400> 9

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

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

<400> 10

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60  
agatgtgatg tccagatgat tcagtcctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120  
gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180  
aaaccagggg aggtccttaa gctcctgac tatggttcaa gcaacttggg agatggggtc 240  
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300  
gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360  
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420  
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480  
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540  
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600  
ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660  
aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 11  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 11

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His  
 20 Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr  
 65 Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr  
 115 Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu  
 130 Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp  
 145 Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser  
 195 Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys  
 210 Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro  
 225 Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr  
 245 Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser  
 260 Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg  
 275 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile  
 290 Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn  
 305 Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys  
 325 Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu  
 340 Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe  
 355 Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala  
 370 Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr  
 385 Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly  
 405 Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His  
 420 Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 435 440

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

<400> 12

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgcca aactaactcc 420
atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc tatttcctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta 780
gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

```

<210> 13  
 <211> 462  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 13

5

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

Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp  
 115 120 125  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro  
 130 135 140  
 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met  
 145 150 155 160  
 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 165 170 175  
 Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 180 185 190  
 Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His  
 210 215 220  
 Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys  
 225 230 235 240  
 Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe  
 245 250 255  
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro  
 260 265 270  
 Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val  
 275 280 285  
 Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr  
 290 295 300  
 Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu  
 305 310 315 320  
 Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys  
 325 330 335  
 Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 340 345 350  
 Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro  
 355 360 365  
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile  
 370 375 380  
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly  
 385 390 395 400  
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp  
 405 410 415  
 Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp  
 420 425 430  
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His  
 435 440 445  
 Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

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

<400> 14

```

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatactt 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagtcca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctgg caagggttat ttccctgagc cagtgcacgt gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtccctccc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840

```

```

atcagcaagg atgatcccg. ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaacccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc accitccaaag gacagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcataa taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga                                     1389

```

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

<400> 15

```

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

```

<210> 16  
 <211> 657  
 <212> ADN



<213> Mus musculus

<400> 16

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagtatat gaactggtac 120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gggatcccag ccagggttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct acccacaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

```

5

<210> 17

<211> 238

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

```

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

```

15

<210> 18

<211> 717

<212> ADN

<213> Mus musculus

20

<400> 18

```

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

```

<210> 19  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 19

```

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

```

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met  
 100 105 110  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr  
 115 120 125  
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr  
 130 135 140  
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu  
 145 150 155 160  
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His  
 165 170 175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 180 185 190  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn  
 195 200 205  
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro  
 210 215 220  
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr  
 245 250 255  
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr  
 275 280 285  
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser  
 290 295 300  
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
 370 375 380  
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
 385 390 395 400  
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
 405 410 415  
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
 420 425 430  
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 Lys

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

<400> 20

|             |            |            |            |             |            |     |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| gagggtccagc | tgcaacaatc | tggacctgag | ctggtgaagc | ctgggacttc  | agtgaagatg | 60  |
| tcctgtaagg  | cttctggata | cacattcact | gactgctaca | tgaactgggt  | gaagcagagc | 120 |
| catgggaaga  | gccttgaatg | gattggagat | attaatcctt | tcaacgggtg  | tactacctac | 180 |
| aaccagaagt  | tcaagggcaa | ggccacattg | actgtagaca | aatcctccag  | cacagcctac | 240 |
| atgcagctca  | acagcctgac | atctgacgac | tctgcagtct | attactgtgc  | aagatcccat | 300 |
| tattacttcg  | atggtagagt | cccttgggat | gctatggact | actgggggtca | aggaacctca | 360 |
| gtcaccgtct  | cctcagccaa | aacgacaccc | ccatctgtct | atccactggc  | ccctggatct | 420 |
| gctgccccaa  | ctaactccat | ggtgaccctg | ggatgcctgg | tcaagggcta  | tttccctgag | 480 |
| ccagtgcag   | tgacctggaa | ctctggatcc | ctgtccagcg | gtgtgcacac  | cttcccagct | 540 |
| gtcctgcagt  | ctgacctcta | cactctgagc | agctcagtga | ctgtccccctc | cagcacctgg | 600 |

|             |             |             |            |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------|
| cccagcgaga  | ccgtcacctg  | caacgttgcc  | cacccggcca | gcagcaccaa | ggtggacaag  | 660  |
| aaaattgtgc  | ccagggattg  | tggttgtaag  | ccttgcatat | gtacagtccc | agaagtatca  | 720  |
| tctgtcttca  | tcttcccccc  | aaagcccaag  | gatgtgctca | ccattactct | gactcctaag  | 780  |
| gtcacgtgtg  | ttgtggtaga  | catcagcaag  | gatgatcccg | aggtccagtt | cagctgggtt  | 840  |
| gtagatgatg  | tggaggtgca  | cacagctcag  | acgcaacccc | gggaggagca | gttcaacagc  | 900  |
| actttccgct  | cagtcaagtga | acttcccatt  | atgcaccagg | actgggtcaa | tggcaaggag  | 960  |
| ttcaaatgca  | gggtcaacag  | tgcagctttc  | cctgccccca | tcgagaaaac | catctccaaa  | 1020 |
| accaaaaggca | gaccgaaggc  | tccacagggtg | tacaccattc | cacctcccaa | ggagcagatg  | 1080 |
| gccaaggata  | aagtcagtct  | gacctgcatg  | ataacagact | tcttccctga | agacattact  | 1140 |
| gtggagtggc  | agtggaatgg  | gcagccagcg  | gagaactaca | agaacactca | gcccattcatg | 1200 |
| gacacagatg  | gctcttactt  | catctacagc  | aagctcaatg | tgcagaagag | caactgggag  | 1260 |
| gcaggaaata  | ctttcacctg  | ctctgtgtta  | catgagggcc | tgcacaacca | ccatactgag  | 1320 |
| aagagcctct  | cccactctcc  | tggtaaatga  |            |            |             | 1350 |

<210> 21  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 21

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Trp | Asn | Trp | Ile | Phe | Leu | Phe | Leu | Leu | Ser | Gly | Thr | Ala | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Val | Tyr | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Gln | Gln | Ser | Gly | Pro | Glu | Leu | Val | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Pro | Gly | Thr | Ser | Val | Lys | Met | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Thr | Asp | Cys | Tyr | Met | Asn | Trp | Val | Lys | Gln | Ser | His | Gly | Lys | Ser | Leu |
|     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Glu | Trp | Ile | Gly | Asp | Ile | Asn | Pro | Phe | Asn | Gly | Gly | Thr | Thr | Tyr | Asn |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Gln | Lys | Phe | Lys | Gly | Lys | Ala | Thr | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Ser | Ser |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Thr | Ala | Tyr | Met | Gln | Leu | Asn | Ser | Leu | Thr | Ser | Asp | Asp | Ser | Ala | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | Ser | His | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Gly | Arg | Val | Pro | Trp |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Asp | Ala | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Ser | Val | Thr | Val | Ser | Ser |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Ser | Val | Tyr | Pro | Leu | Ala | Pro | Gly | Ser | Ala |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ala | Gln | Thr | Asn | Ser | Met | Val | Thr | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Tyr |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Thr | Trp | Asn | Ser | Gly | Ser | Leu | Ser | Ser |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Asp | Leu | Tyr | Thr | Leu |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Ser | Ser | Ser | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Thr | Trp | Pro | Ser | Glu | Thr | Val |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Thr | Cys | Asn | Val | Ala | His | Pro | Ala | Ser | Ser | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ile | Val | Pro | Arg | Asp | Cys | Gly | Cys | Lys | Pro | Cys | Ile | Cys | Thr | Val | Pro |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Glu | Val | Ser | Ser | Val | Phe | Ile | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Val | Leu |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Thr | Ile | Thr | Leu | Thr | Pro | Lys | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Ile | Ser |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     | 285 |     |     |
| Lys | Asp | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Ser | Trp | Phe | Val | Asp | Asp | Val | Glu |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Val | His | Thr | Ala | Gln | Thr | Gln | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Phe | Arg | Ser | Val | Ser | Glu | Leu | Pro | Ile | Met | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Gly | Lys | Glu | Phe | Lys | Cys | Arg | Val | Asn | Ser | Ala | Ala | Phe | Pro | Ala | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Arg | Pro | Lys | Ala | Pro | Gln |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Val | Tyr | Thr | Ile | Pro | Pro | Pro | Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Leu | Thr | Cys | Met | Ile | Thr | Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Glu | Trp | Gln | Trp | Asn | Gly | Gln | Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Pro | Ile | Met | Asp | Thr | Asp | Gly | Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Val | Gln | Lys | Ser | Asn | Trp | Glu | Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| Leu | His | Glu | Gly | Leu | His | Asn | His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |
| Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 465 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

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

<400> 22

```

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtgggtac tacctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccccaaacta actccatggt gaccctggga tgcctgggtc agggctatct ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcaccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgtccacca ttactctgac tcctaaggctc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga

```

5 <210> 23  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> Quimera de conejo-ratón

10 <400> 23

```

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

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

```

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

5

<400> 24

```

gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtca gagtggttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctgggggc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcggtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttcccaccat ccagttagca gtttaacatc ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaaagatt atggcagtga acgacaaaat 480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
acctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654
    
```

10

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

15

<400> 25

```

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

20

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

25

<400> 26

```

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgcgc aagtgtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
gggggtcccat cgcggttcag tggcagtggg tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtggg agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

```

<210> 27  
 <211> 433  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

<400> 27

```

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1      5      10      15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Tyr Trp
 20
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65
Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 85
Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100
Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 115
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 130
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 145
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 165
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 180
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 210
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 225
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290

```



Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 305 310 320  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr  
 325 330 335  
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr  
 340 345 350  
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  
 355 360 365  
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met  
 370 375 380  
 Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys  
 385 390 395 400  
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu  
 405 410 415  
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly  
 420 425 430  
 Lys

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

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

<400> 28

cagtcgctgg aggagtcagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60  
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120  
 ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctgggt gtaggacgga ctacgcgagc 180  
 tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240  
 agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300  
 caaggcacc tcgtcaccgt ctcgagcgt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360  
 gccctggat ctgctgcca aactaactcc atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc 420  
 tatttccttg agccagtac agtgacctgg aactctggat ccctgtccag cgggtgtcac 480  
 accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540  
 tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc 600  
 aaggtagaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc 660  
 ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720  
 ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag 780  
 ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840  
 cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900  
 aatggcaagg agttcaaatt cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960  
 accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020  
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttcctt 1080  
 gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140  
 cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200  
 agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260  
 caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga 1302

<210> 29  
 <211> 452  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Anticuerpo humanizado

<400> 29

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

50 55 60  
 Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp  
 65 70 75 80  
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu  
 85 90 95  
 Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala  
 100 105 110  
 Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
 130 135 140  
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 145 150 155 160  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 180 185 190  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
 195 200 205  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 210 215 220  
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 225 230 235 240  
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 245 250 255  
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 260 265 270  
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 370 375 380  
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 385 390 395 400  
 Pro Ile Met Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn  
 405 410 415  
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 420 425 430 435  
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 435 440 445  
 Ser Pro Gly Lys  
 450

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

<220>

<223> Anticuerpo humanizado

<400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtgt ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctgggc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtccgcca ggctccaggg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctgggtgga ggacggacta cgcgagctgg 240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa 360

```

```

ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
cctggatctg ctgcccacac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat 480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccgccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgct cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca 720
gaagtataat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccgagggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttcgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcata taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaata 1359

```

5

<210> 31

<211> 213

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 31

```

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

```

15

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

5

<400> 32

```

caaattgttc tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaattctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact gggtccagca gaagccaggc 120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccttgctcgc 180
ttcagtgggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggtt cggtgctggg 300
accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480

```

```

agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcacca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag                                     642

```

10

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

15

<400> 33

```

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

```

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

20

<400> 34

```

atgcattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcccaaacg ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcggtgg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttccgt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctcaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

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

<400> 35

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

<210> 36  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 36

```

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

```

```

tataacccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccaa cagccaggta 240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
gaggacttig attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
gtcatcgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtg ctgtccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaattgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacttcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcag ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

```

<210> 37  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 37

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Met<br>1   | Gly        | Arg        | Leu        | Thr<br>5   | Ser        | Ser        | Phe        | Leu        | Leu<br>10  | Leu        | Ile        | Val        | Pro        | Ala<br>15  | Tyr        |
| Val        | Leu        | Ser        | Gln<br>20  | Val        | Thr        | Leu        | Lys        | Glu<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Gly        | Ile<br>30  | Leu        | Gln        |
| Pro        | Ser        | Gln<br>35  | Thr        | Leu        | Ser        | Leu        | Thr<br>40  | Cys        | Ser        | Phe        | Ser        | Gly<br>45  | Phe        | Ser        | Leu        |
| Ser        | Thr<br>50  | Ser        | Gly        | Met        | Gly        | Val<br>55  | Gly        | Trp        | Ile        | Arg        | His<br>60  | Pro        | Ser        | Gly        | Lys        |
| Asn<br>65  | Leu        | Glu        | Trp        | Leu        | Ala<br>70  | His        | Ile        | Trp        | Trp        | Asp<br>75  | Asp        | Val        | Lys        | Arg        | Tyr<br>80  |
| Asn        | Pro        | Val        | Leu        | Lys<br>85  | Ser        | Arg        | Leu        | Thr        | Ile<br>90  | Ser        | Lys        | Asp        | Thr        | Ser<br>95  | Asn        |
| Ser        | Gln        | Val        | Phe<br>100 | Leu        | Lys        | Ile        | Ala        | Asn<br>105 | Val        | Asp        | Thr        | Ala        | Asp<br>110 | Thr        | Ala        |
| Thr        | Tyr        | Tyr<br>115 | Cys        | Ala        | Arg        | Ile        | Glu<br>120 | Asp        | Phe        | Asp        | Tyr        | Asp<br>125 | Glu        | Glu        | Tyr        |
| Tyr        | Ala<br>130 | Met        | Asp        | Tyr        | Trp        | Gly<br>135 | Gln        | Gly        | Thr        | Ser        | Val<br>140 | Ile        | Val        | Ser        | Ser        |
| Ala<br>145 | Lys        | Thr        | Thr        | Pro        | Pro<br>150 | Ser        | Val        | Tyr        | Pro        | Leu<br>155 | Ala        | Pro        | Gly        | Ser        | Ala<br>160 |
| Ala        | Gln        | Thr        | Asn<br>165 | Ser        | Met        | Val        | Thr        | Leu        | Gly<br>170 | Cys        | Leu        | Val        | Lys        | Gly<br>175 | Tyr        |
| Phe        | Pro        | Glu        | Pro<br>180 | Val        | Thr        | Val        | Thr        | Trp<br>185 | Asn        | Ser        | Gly        | Ser        | Leu<br>190 | Ser        | Ser        |
| Gly        | Val        | His<br>195 | Thr        | Phe        | Pro        | Ala        | Val<br>200 | Leu        | Gln        | Ser        | Asp        | Leu<br>205 | Tyr        | Thr        | Leu        |
| Ser        | Ser<br>210 | Ser        | Val        | Thr        | Val        | Pro<br>215 | Ser        | Ser        | Thr        | Trp        | Pro<br>220 | Ser        | Glu        | Thr        | Val        |
| Thr<br>225 | Cys        | Asn        | Val        | Ala        | His<br>230 | Pro        | Ala        | Ser        | Ser        | Thr<br>235 | Lys        | Val        | Asp        | Lys        | Lys<br>240 |
| Ile        | Val        | Pro        | Arg        | Asp<br>245 | Cys        | Gly        | Cys        | Lys        | Pro<br>250 | Cys        | Ile        | Cys        | Thr        | Val<br>255 | Pro        |
| Glu        | Val        | Ser        | Ser<br>260 | Val        | Phe        | Ile        | Phe        | Pro<br>265 | Pro        | Lys        | Pro        | Lys        | Asp<br>270 | Val        | Leu        |
| Thr        | Ile<br>275 | Thr        | Leu        | Thr        | Pro        | Lys        | Val<br>280 | Thr        | Cys        | Val        | Val        | Val<br>285 | Asp        | Ile        | Ser        |
| Lys        | Asp<br>290 | Asp        | Pro        | Glu        | Val        | Gln<br>295 | Phe        | Ser        | Trp        | Phe        | Val<br>300 | Asp        | Asp        | Val        | Glu        |
| Val<br>305 | His        | Thr        | Ala        | Gln        | Thr<br>310 | Gln        | Pro        | Arg        | Glu        | Glu<br>315 | Gln        | Phe        | Asn        | Ser        | Thr<br>320 |
| Phe        | Arg        | Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu        | Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln        | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Gly        | Lys        | Glu        | Phe<br>340 | Lys<br>325 | Cys        | Arg        | Val        | Asn<br>345 | Ser<br>330 | Ala        | Ala        | Phe        | Pro<br>350 | Ala<br>335 | Pro        |
| Ile        | Glu        | Lys<br>355 | Thr        | Ile        | Ser        | Lys        | Thr<br>360 | Lys        | Gly        | Arg        | Pro        | Lys<br>365 | Ala<br>350 | Pro        | Gln        |
| Val        | Tyr<br>370 | Thr        | Ile        | Pro        | Pro        | Pro<br>375 | Lys        | Glu        | Gln        | Met        | Ala<br>380 | Lys        | Asp        | Lys        | Val        |
| Ser<br>385 | Leu        | Thr        | Cys        | Met        | Ile<br>390 | Thr        | Asp        | Phe        | Phe        | Pro<br>395 | Glu        | Asp        | Ile        | Thr        | Val<br>400 |
| Glu        | Trp        | Gln        | Trp        | Asn<br>405 | Gly        | Gln        | Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr        | Lys        | Asn        | Thr<br>415 | Gln        |
| Pro        | Ile        | Met        | Asp<br>420 | Thr        | Asp        | Gly        | Ser        | Tyr<br>425 | Phe        | Val        | Tyr        | Ser        | Lys<br>430 | Leu        | Asn        |
| Val        | Gln<br>435 | Lys        | Ser        | Asn        | Trp        | Glu        | Ala<br>440 | Gly        | Asn        | Thr        | Phe        | Thr<br>445 | Cys        | Ser        | Val        |
| Leu        | His<br>450 | Glu        | Gly        | Leu        | His        | Asn<br>455 | His        | His        | Thr        | Glu        | Lys<br>460 | Ser        | Leu        | Ser        | His        |
| Ser<br>465 | Pro        | Gly        | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

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

<400> 38

```

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggatagg gtgtaggctg gattcgtcac 180
ccatcaggga agaattctga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
aaccaggtcc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggatttc 300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaaaacta actccatggg gaccctggga tgcctgggtc agggctatct ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtactgt tccccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccga gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgtcacca ttactctgac tcctaagggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggt aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260
acagatggct ctacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacct gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

```

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

10 <400> 39

Asp His Tyr Met Ser  
 1 5

15 <210> 40  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 40

<210> 41  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 41

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

30 <210> 42  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 42

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

<210> 43

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5 <400> 43  
 Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp  
 1 5  
 <210> 44  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 10  
 <400> 44  
 15 Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5  
 <210> 45  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 20  
 <400> 45  
 Asp Cys Tyr Met Asn  
 1 5  
 25  
 <210> 46  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 46  
 Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 35  
 <210> 47  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 40  
 <400> 47  
 Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 45  
 <210> 48  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 50  
 <400> 48  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10 15  
 55  
 <210> 49  
 <211> 7



<212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 49  
 5                   Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
                     1                    5  
 <210> 50  
 <211> 9  
 10               <212> PRT  
               <213> Mus musculus  
 <400> 50  
 15                   Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr  
                     1                    5  
 <210> 51  
 <211> 5  
 20               <212> PRT  
               <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 51  
 25                   Ser Tyr Trp Met Asn  
                     1                    5  
 <210> 52  
 <211> 16  
 30               <212> PRT  
               <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 52  
 35                   Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly  
                     1                    5                    10                    15  
 <210> 53  
 <211> 4  
 40               <212> PRT  
               <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 53  
 45                   Asn Trp Asn Leu  
                     1  
 <210> 54  
 <211> 13  
 50               <212> PRT  
               <213> Quimera de conejo-ratón  
 <400> 54  
 55                   Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala  
                     1                    5                    10  
 <210> 55  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> Quimera de conejo-ratón

<400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser  
1 5

5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Quimera de conejo-ratón

<400> 56

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

15

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
1 5

25

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

30

<400> 58

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

35

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 59

40

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

45

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 60

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

50

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 61

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe  
1 5

5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr  
1 5

15

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 63

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp  
1 5 10 15  
Trp Arg Pro Ser  
20

25

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 64

Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp  
1 5 10 15  
Arg Pro Ser Gly  
20

35

<210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

40

Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg  
1 5 10 15  
Pro Ser Gly Pro  
20

45

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

Ser Gly Pro Asp  
20

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

<400> 67

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

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

<400> 68

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

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

<400> 69

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

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

<400> 70

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

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

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys  
1 5

<210> 72  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 72  
  
 Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg  
 1 5  
 10  
 <210> 73  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 73  
  
 Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg  
 1 5  
 20  
 <210> 74  
 <211> 399  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 74  
  
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccagggtgcc 60  
 acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtcctc ccgccagcgt aggcgatcgt 120  
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180  
 cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240  
 ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtagct actttaccct cacaatttcg 300  
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttataa cgatgtgatt 360  
 tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt 399  
 30  
 <210> 75  
 <211> 133  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 75  
 40

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

<210> 76  
 <211> 393  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtgag 60

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gtgcagctgt | tggagtctgg | aggcgggctt | gtccagcctg | gagggagcct | gcgtctctct | 120 |
| tgtgcagcaa | gcggcttcag | cttatctctt | tactggatga | attgggtgcg | gcaggcacct | 180 |
| gggaaggggc | tggagtgggt | gggcaccatt | gattccggag | gccgtacaga | ctacgcgtct | 240 |
| tgggcaaagg | gccgtttcac | catttcccgc | gacaactcca | aaaataccat | gtacctccag | 300 |
| atgaactctc | tccgcgcaga | ggacacagca | cgttattact | gtgcacgcaa | ctggaatctg | 360 |
| tggggtcaag | gtactcttgt | aacagtctcg | agc        |            |            | 393 |

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

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 77

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

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

<400> 78

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

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

<400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
 1 5

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

<400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

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

<400> 81

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

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

<400> 82

Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly  
1 5 10 15  
Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro  
20

5 <210> 83  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Rattus norvegicus

10 <400> 83

Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu  
1 5 10 15  
Leu Glu Asn Asn  
20

15 <210> 84  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Rattus norvegicus

20 <400> 84

Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala  
1 5 10 15  
Glu Asn Gly Gly  
20

25 <210> 85  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Rattus norvegicus

<400> 85

Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val  
1 5 10 15  
Ser Glu Tyr Ser  
20

30 <210> 86  
<211> 14  
<212> PRT  
35 <213> Rattus norvegicus

<400> 86

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

40 <210> 87  
<211> 25  
<212> PRT  
45 <213> Rattus norvegicus

<400> 87



Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val  
 20 25

<210> 88  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 88

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

<210> 89  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus

<400> 89

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

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

<400> 90

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

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

<400> 91

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

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

<400> 92

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

<210> 93  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 5 <400> 93  
 Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 10 <210> 94  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 15 <400> 94  
 Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg  
 20  
 20 <210> 95  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 95  
 25 Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr  
 20  
 30 <210> 96  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 96  
 Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp  
 1 5 10 15  
 35 Phe Arg  
 <210> 97  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 40 <213> Rattus norvegicus  
 <400> 98  
 Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg  
 1 5 10 15  
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val  
 20  
 45 <210> 98  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Rattus norvegicus  
 50 <400> 98

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

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

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
 1 5

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

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

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

<400> 101

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

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

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser  
1 5

5

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

10

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

15

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

20

<400> 104

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

25

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

30

<400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
1 5

35

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

<400> 106

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

40

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

45

<400> 107

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

50

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

55

<400> 108

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser  
1 5

5 <210> 109  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

15 <210> 110  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20 <400> 110

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

25 <210> 111  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser  
1 5

30

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

<400> 112

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

40

<210> 113  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

45

<400> 113

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

50 <210> 114  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 114

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

5 <210> 115  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 115

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr  
1 5

15 <210> 116  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20 <400> 116

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

25 <210> 117  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 117

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

30 <210> 118  
<211> 642  
<212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 118

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctcccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
ttcagtgcca gtgggtcttg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatcttg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag

```

5

<210> 119

<211> 235

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 119

```

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

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

```

15

<210> 120

<211> 708

20 <212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 120

# ES 2 620 684 T3

```

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct cccccaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaaag acatcaatgt caagtggagc attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

<210> 121  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 121

5



Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Leu 5 Ser Cys Thr Ala Ser 10 Gly Phe Asn Ile Lys 15 Asp Tyr  
 Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu 30 Glu Trp Ile  
 35 Gly Arg Leu Asp Pro Glu 55 Gly Glu Ser Asp Tyr 60 Ala Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Ala Ile Met 70 Thr Ala Asp Thr Ser 75 Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 Leu Gln Leu Arg Ser 85 Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
 90 Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly  
 100 Gln Gly Thr 115 Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr 125 Pro Pro Ser  
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

130 Thr Leu Gly Cys Leu Val 135 Lys Gly Tyr Phe Pro 140 Glu Pro Val Thr Val  
 145 Thr Trp Asn Ser Gly 150 Ser Leu Ser Ser Gly Val 155 His Thr Phe Pro Ala  
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro  
 165 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro  
 180 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly  
 195 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile  
 210 Phe Pro Pro Lys Pro 230 Lys Asp Val Leu Thr 235 Ile Thr Leu Thr Pro Lys  
 245 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln  
 260 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln  
 275 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu  
 290 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg  
 305 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 325 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro  
 340 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
 355 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln  
 370 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys 375 Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly  
 385 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu  
 405 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val 410 Leu His Glu Gly Leu His Asn  
 420 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser 440 His Ser Pro Gly Lys 445

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

<400> 122

```

gagggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatggtga aagtgattat 180
gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaCctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagt 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccccca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttccccccaa agcccaagga tgtgtctacc attactctga ctctaagggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gagggtgcaca cagctcagac gcaacccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagttctga cctgcatgat aacagacttc ticcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260

```

```

ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga                                     1338

```

<210> 123  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 123

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |           |           |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| Met<br>1   | Lys        | Cys        | Ser        | Trp<br>5   | Val        | Ile        | Phe        | Phe        | Leu<br>10  | Met        | Ala        | Val        | Val       | Thr<br>15 | Gly        |
| Val        | Asn        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Val        | Gln        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Glu        | Leu<br>30 | Val       | Lys        |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Leu        | Ser<br>40  | Cys        | Thr        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Phe       | Asn       | Ile        |
| Lys        | Asp<br>50  | Tyr        | Phe        | Ile        | His        | Trp<br>55  | Val        | Lys        | Gln        | Arg        | Pro<br>60  | Glu        | Gln       | Gly       | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Arg        | Leu<br>70  | Asp        | Pro        | Glu        | Asp        | Gly<br>75  | Glu        | Ser        | Asp       | Tyr       | Ala<br>80  |
| Pro        | Lys        | Phe        | Gln<br>85  | Asp        | Lys        | Ala        | Ile        | Met        | Thr<br>90  | Ala        | Asp        | Thr        | Ser       | Ser       | Asn        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Leu<br>100 | Gln        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Thr        | Ser        | Glu        | Asp        | Thr       | Ala       | Ile        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Glu        | Arg        | Glu        | Asp        | Tyr<br>120 | Asp        | Gly        | Thr        | Tyr        | Thr<br>125 | Phe       | Phe       | Pro        |
| Tyr        | Trp<br>130 | Gly        | Gln        | Gly        | Thr        | Leu<br>135 | Val        | Thr        | Val        | Ser        | Ala<br>140 | Ala        | Lys       | Thr       | Thr        |
| Pro<br>145 | Pro        | Ser        | Val        | Tyr        | Pro<br>150 | Leu        | Ala        | Pro        | Gly        | Ser        | Ala        | Ala        | Gln       | Thr       | Asn<br>160 |
| Ser        | Met        | Val        | Thr        | Leu<br>165 | Gly        | Cys        | Leu        | Val        | Lys<br>170 | Gly        | Tyr        | Phe        | Pro       | Glu       | Pro        |
| Val        | Thr        | Val        | Thr<br>180 | Trp        | Asn        | Ser        | Gly        | Ser<br>185 | Leu        | Ser        | Ser        | Gly        | Val       | His       | Thr        |
| Phe        | Pro        | Ala<br>195 | Val        | Leu        | Gln        | Ser        | Asp<br>200 | Leu        | Tyr        | Thr        | Leu        | Ser        | Ser       | Ser       | Val        |
| Thr        | Val<br>210 | Pro        | Ser        | Ser        | Thr        | Trp<br>215 | Pro        | Ser        | Glu        | Thr        | Val<br>220 | Thr        | Cys       | Asn       | Val        |
| Ala<br>225 | His        | Pro        | Ala        | Ser        | Ser<br>230 | Thr        | Lys        | Val        | Asp        | Lys<br>235 | Lys        | Ile        | Val       | Pro       | Arg<br>240 |
| Asp        | Cys        | Gly        | Cys        | Lys<br>245 | Pro        | Cys        | Ile        | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu        | Val       | Ser       | Ser        |
| Val        | Phe        | Ile        | Phe<br>260 | Pro        | Pro        | Lys        | Pro        | Lys<br>265 | Asp        | Val        | Leu        | Thr        | Ile       | Thr       | Leu        |
| Thr        | Pro        | Lys<br>275 | Val        | Thr        | Cys        | Val        | Val<br>280 | Val        | Asp        | Ile        | Ser        | Lys<br>285 | Asp       | Asp       | Pro        |
| Glu        | Val<br>290 | Gln        | Phe        | Ser        | Trp        | Phe<br>295 | Val        | Asp        | Asp        | Val        | Glu        | Val        | His       | Thr       | Ala        |
| Gln<br>305 | Thr        | Gln        | Pro        | Arg        | Glu<br>310 | Glu        | Gln        | Phe        | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg       | Ser       | Val        |
| Ser        | Glu        | Leu        | Pro        | Ile<br>325 | Met        | His        | Gln        | Asp        | Trp<br>330 | Leu        | Asn        | Gly        | Lys       | Glu       | Phe        |
| Lys        | Cys        | Arg        | Val<br>340 | Asn        | Ser        | Ala        | Ala        | Phe<br>345 | Pro        | Ala        | Pro        | Ile        | Glu       | Lys       | Thr        |
| Ile        | Ser        | Lys<br>355 | Thr        | Lys        | Gly        | Arg        | Pro<br>360 | Lys        | Ala        | Pro        | Gln        | Val        | Tyr       | Thr       | Ile        |
| Pro        | Pro<br>370 | Pro        | Lys        | Glu        | Gln        | Met<br>375 | Ala        | Lys        | Asp        | Lys        | Val        | Ser        | Leu       | Thr       | Cys        |
| Met<br>385 | Ile        | Thr        | Asp        | Phe        | Phe<br>390 | Pro        | Glu        | Asp        | Ile        | Thr        | Val        | Glu        | Trp       | Gln       | Trp        |
| Asn        | Gly        | Gln        | Pro        | Ala<br>405 | Glu        | Asn        | Tyr        | Lys        | Asn<br>410 | Thr        | Gln        | Pro        | Ile       | Met       | Asp        |
| Thr        | Asp        | Gly        | Ser<br>420 | Tyr        | Phe        | Ile        | Tyr        | Ser<br>425 | Lys        | Leu        | Asn        | Val        | Gln       | Lys       | Ser        |
| Asn        | Trp        | Glu<br>435 | Ala        | Gly        | Asn        | Thr        | Phe<br>440 | Thr        | Cys        | Ser        | Val        | Leu        | His       | Glu       | Gly        |
| Leu        | His<br>450 | Asn        | His        | His        | Thr        | Glu<br>455 | Lys        | Ser        | Leu        | Ser        | His<br>460 | Ser        | Pro       | Gly       | Lys        |

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

<400> 124

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagggtgc agcagtcctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acaccttttt tccttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcag gtgtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctacagacgca accccgggag gagcagttca acagacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccacatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaccacaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcattgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

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

<400> 125

```

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

```

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

<400> 126

```

gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccctaaag acatcaatgt caagtgggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648

```

5 <210> 127  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 127

```

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

```

15 <210> 128  
 <211> 714  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 128

```

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360

```

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

5

<400> 129

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Gln | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Leu | Val | Arg | Pro | Gly | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Leu | Val | Lys | Leu | Ser | Cys | Thr | Ala | Ser | Asp | Phe | Asn | Ile | Lys | Asp | Phe |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr | Leu | His | Trp | Met | Arg | Gln | Arg | Pro | Glu | Gln | Gly | Leu | Asp | Trp | Ile |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Arg | Ile | Asp | Pro | Glu | Asn | Gly | Asp | Thr | Leu | Tyr | Asp | Pro | Lys | Phe |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| Gln | Asp | Lys | Ala | Thr | Leu | Thr | Thr | Asp | Thr | Ser | Asn | Thr | Ala | Tyr |     |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Leu | Gln | Leu | Ser | Gly | Leu | Thr | Ser | Glu | Thr | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |
| Ser | Arg | Glu | Ala | Asp | Tyr | Phe | His | Asp | Gly | Thr | Ser | Tyr | Trp | Tyr | Phe |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Asp | Val | Trp | Gly | Ala | Gly | Thr | Thr | Ile | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Lys | Thr |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Thr | Pro | Pro | Ser | Val | Tyr | Pro | Leu | Ala | Pro | Gly | Ser | Ala | Ala | Gln | Thr |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Asn | Ser | Met | Val | Thr | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Tyr | Phe | Pro | Glu |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |
| Pro | Val | Thr | Val | Thr | Trp | Asn | Ser | Gly | Ser | Leu | Ser | Ser | Gly | Val | His |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |
| Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Asp | Leu | Tyr | Thr | Leu | Ser | Ser | Ser |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Thr | Trp | Pro | Ser | Glu | Thr | Val | Thr | Cys | Asn |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Val | Ala | His | Pro | Ala | Ser | Ser | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Ile | Val | Pro |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Cys | Gly | Cys | Lys | Pro | Cys | Ile | Cys | Thr | Val | Pro | Glu | Val | Ser |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |
| Ser | Val | Phe | Ile | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Val | Leu | Thr | Ile | Thr |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |
| Leu | Thr | Pro | Lys | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Ile | Ser | Lys | Asp | Asp |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Ser | Trp | Phe | Val | Asp | Asp | Val | Glu | Val | His | Thr |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Ala | Gln | Thr | Gln | Pro | Arg | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Ser |     |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Val | Ser | Glu | Leu | Pro | Ile | Met | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |
| Phe | Lys | Cys | Arg | Val | Asn | Ser | Ala | Ala | Phe | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |
| Thr | Ile | Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Arg | Pro | Lys | Ala | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Ile | Pro | Pro | Pro | Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Thr |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Cys | Met | Ile | Thr | Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val | Glu | Trp | Gln |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |
| Trp | Asn | Gly | Gln | Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln | Pro | Ile | Met |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     | 400 |     |
| Asp | Thr | Asp | Gly | Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn | Val | Gln | Lys |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     | 415 |     |     |
| Ser | Asn | Trp | Glu | Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Gly | Leu | His | Asn | His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His | Ser | Pro | Gly |

Lys

435

440

445

<210> 130  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 130

```

gagggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtac ctctacttgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtc atccactggc ccctggatct 420
gctgccccaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggtta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggttgg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcaagtga acttcccata atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtcg gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctctcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350
    
```

<210> 131  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 131

```

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

210 215 220  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 225 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 305 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 385 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn  
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 Ser Pro Gly Lys  
 465

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

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60  
 gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120  
 tgcacagctt ctgacttcaa cattaagagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180  
 gaacagggcc tggactggat tgggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240  
 ccgaagtcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300  
 cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360  
 tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcatgtctt ggggcgcagg gaccacaatc 420  
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480  
 gcccaaacta actccatggt gaccctggga tgcttggtca agggctatct ccctgagcca 540  
 gtgacagtga cctggaactc tggatcccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600  
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgaactg tccccctccag cacctggccc 660  
 agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720  
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780  
 gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat tggtctacca ttactctgac tcctaagggtc 840  
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccgagg tccagttcag ctggtttgta 900  
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960  
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020  
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccctg gcccccactg agaaaacctt ctccaaaacc 1080  
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140  
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200  
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga acactcagcc catcatggac 1260  
 acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320  
 ggaaatactt tcacctgtct tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380  
 agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210> 133



<211> 214  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

5 <400> 133

```

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

```

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

10

<400> 134

15

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

```

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

20

<400> 135

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr  
 85 90 95  
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp  
 100 105 110  
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln  
 165 170 175  
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190  
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg  
 195 200 205  
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro  
 210 215 220  
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
 225 230

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

<400> 136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60  
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120  
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180  
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 300  
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360  
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420  
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480  
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540  
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600  
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660  
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

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

<400> 137

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile  
35 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
100 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
115 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser  
130 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
145 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe

Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr  
165 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala  
180 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp  
195 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val  
210 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr  
225 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu  
245 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln  
260 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser  
275 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys  
290 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
305 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro  
325 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met  
340 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn  
355 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr  
370 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn  
385 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu  
400 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

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

<400> 138

|             |             |             |             |             |            |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| gaggtccaac  | tgcaacagtc  | tggacctgaa  | ctaataaagc  | ctggggcttc  | agtgaagatg | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggata  | tacattcact  | gactacaaca  | tgcaactggg  | gaagcagaac | 120  |
| caaggaaaga  | ccctagagtg  | gataggagaa  | attaatccta  | acagtgggtg  | tgctggctac | 180  |
| aaccagaagt  | tcaagggaac  | ggccacattg  | actgtagaca  | agtcctccac  | cacagcctac | 240  |
| atggagctcc  | gcagcctgac  | atctgaggac  | tctgcagtct  | attactgtgc  | aagattgggc | 300  |
| tacgatgata  | tctacgacga  | ctgggtacttc | gatgtctggg  | gcgcaggagc  | cacggtcacc | 360  |
| gtctcctcag  | ccaaaacgac  | acccccatct  | gtctatccac  | tgccccctgg  | atctgctgcc | 420  |
| caaaactaact | ccatgggtgac | cctggggatgc | ctgggtcaagg | gctattttccc | tgagccagtg | 480  |
| acagtgcact  | ggaactctgg  | atccctgtcc  | agcgggtgtgc | acaccttccc  | agctgtcctg | 540  |
| cagtctgacc  | tctacactct  | gagcagctca  | gtgactgtcc  | cctccagcac  | ctggcccagc | 600  |
| gagaccgtca  | cctgcaacgt  | tgcccacccg  | gccagcagca  | ccaagggtgga | caagaaaatt | 660  |
| gtgcccaggg  | attgtgggtg  | taagccttgc  | atatgtacag  | tcccagaagt  | atcatctgtc | 720  |
| ttcatcttcc  | ccccaaagcc  | caaggatgtg  | ctcaccatta  | ctctgactcc  | taaggtcacg | 780  |
| tgtgttgtgg  | tagacatcag  | caaggatgat  | cccagggtcc  | agttcagctg  | gtttgtagat | 840  |
| gatgtggagg  | tgcacacagc  | tcagacgcaa  | ccccgggagg  | agcagttcaa  | cagcactttc | 900  |
| cgctcagtca  | gtgaacttcc  | catcatgcac  | caggactggc  | tcaatggcaa  | ggagttcaaa | 960  |
| tgccagggtca | acagtgcagc  | tttccctgcc  | cccatcgaga  | aaaccatctc  | caaaaacaaa | 1020 |
| ggcagaccga  | aggctccaca  | ggtgtacacc  | attccacctc  | ccaaggagca  | gatggccaag | 1080 |
| gataaagtca  | gtctgacctg  | catgataaca  | gacttcttcc  | ctgaagacat  | tactgtggag | 1140 |
| tgccagtggg  | atgggcagcc  | agcggagaa   | tacaagaaca  | ctcagcccat  | catggacaca | 1200 |
| gatggctctt  | acttcatcta  | cagcaagctc  | aatgtgcaga  | agagcaactg  | ggaggcagga | 1260 |
| aatactttca  | cctgctctgt  | gttacctgag  | ggcctgcaca  | accaccatac  | tgagaagagc | 1320 |
| ctctcccact  | ctcctggtaa  | atga        |             |             |            | 1344 |

<210> 139

<211> 466

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 139

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
20 25 30  
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45  
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu  
50 55 60  
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Gly Tyr Asn  
65 70 75 80  
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr  
85 90 95  
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr  
115 120 125  
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
130 135 140  
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
145 150 155 160  
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
165 170 175  
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
180 185 190  
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
195 200 205  
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
210 215 220  
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
225 230 235 240  
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
245 250 255  
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
260 265 270  
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
275 280 285  
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
290 295 300  
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
305 310 315 320  
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335  
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350  
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
355 360 365  
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
370 375 380  
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
385 390 395 400  
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
405 410 415  
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
420 425 430  
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
435 440 445  
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
450 455 460  
Gly Lys  
465

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

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtcttg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaacca 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
actaactcca tgggtgacctt gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtga 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctctgag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggtat gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc ccaagcccaa ggatgtgtct accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattg 1020
aggggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacttccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcaagt tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagttg 1200
cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcactctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggg ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

<210> 141  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
  
 <400> 141

```

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

```

<210> 142  
 <211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 142

```

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

```

<210> 143

<211> 236

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20 <400> 143

```

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

```

25 <210> 144

<211> 708

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 144

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180
aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt 240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttctccctc 300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360
ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt ctcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

```

10

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 145

20



|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Val<br>5   | Gln        | Ser        | Gly        | Ala        | Glu<br>10  | Val        | Lys        | Lys        | Pro        | Gly<br>15  | Ala        |
| Ser        | Val        | Lys        | Val<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Tyr        | Thr        | Phe        | Thr<br>30  | Asp        | Tyr        |
| Asn        | Met        | His<br>35  | Trp        | Val        | Arg        | Gln        | Ala<br>40  | Pro        | Gly        | Gln        | Gly        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Met        |
| Gly        | Glu<br>50  | Ile        | Asn        | Pro        | Asn        | Ser<br>55  | Gly        | Gly        | Ala        | Gly        | Tyr<br>60  | Asn        | Gln        | Lys        | Phe        |
| Lys<br>65  | Gly        | Arg        | Val        | Thr        | Met<br>70  | Thr        | Thr        | Asp        | Thr        | Ser<br>75  | Thr        | Ser        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | Glu        | Leu        | Arg        | Ser<br>85  | Leu        | Arg        | Ser        | Asp        | Asp<br>90  | Thr        | Ala        | Val        | Tyr        | Tyr<br>95  | Cys        |
| Ala        | Arg        | Leu        | Gly<br>100 | Tyr        | Asp        | Asp        | Ile        | Tyr<br>105 | Asp        | Asp        | Trp        | Tyr        | Phe<br>110 | Asp        | Val        |
| Trp        | Gly        | Gln<br>115 | Gly        | Thr        | Thr        | Val        | Thr<br>120 | Val        | Ser        | Ser        | Ala        | Ser<br>125 | Thr        | Lys        | Gly        |
| Pro        | Ser<br>130 | Val        | Phe        | Pro        | Leu        | Ala<br>135 | Pro        | Cys        | Ser        | Arg        | Ser<br>140 | Thr        | Ser        | Glu        | Ser        |
| Thr<br>145 | Ala        | Ala        | Leu        | Gly        | Cys<br>150 | Leu        | Val        | Lys        | Asp        | Tyr<br>155 | Phe        | Pro        | Glu        | Pro        | Val<br>160 |
| Thr        | Val        | Ser        | Trp        | Asn<br>165 | Ser        | Gly        | Ala        | Leu        | Thr<br>170 | Ser        | Gly        | Val        | His        | Thr<br>175 | Phe        |
| Pro        | Ala        | Val        | Leu<br>180 | Gln        | Ser        | Ser        | Gly        | Leu<br>185 | Tyr        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser        | Val<br>190 | Val        |
| Thr        | Val        | Pro<br>195 | Ser        | Ser        | Asn        | Phe        | Gly<br>200 | Thr        | Gln        | Thr        | Tyr        | Thr<br>205 | Cys        | Asn        | Val        |
| Asp        | His<br>210 | Lys        | Pro        | Ser        | Asn        | Thr<br>215 | Lys        | Val        | Asp        | Lys        | Thr<br>220 | Val        | Glu        | Arg        | Lys        |
| Cys<br>225 | Cys        | Val        | Glu        | Cys        | Pro<br>230 | Pro        | Cys        | Pro        | Ala        | Pro<br>235 | Pro        | Val        | Ala        | Gly        | Pro<br>240 |
| Ser        | Val        | Phe        | Leu        | Phe<br>245 | Pro        | Pro        | Lys        | Pro        | Lys<br>250 | Asp        | Thr        | Leu        | Met        | Ile<br>255 | Ser        |
| Arg        | Thr        | Pro        | Glu<br>260 | Val        | Thr        | Cys        | Val        | Val        | Val        | Asp        | Val        | Ser        | His<br>270 | Glu        | Asp        |
| Pro        | Glu        | Val<br>275 | Gln        | Phe        | Asn        | Trp        | Tyr<br>280 | Val        | Asp        | Gly        | Val        | Glu<br>285 | Val        | His        | Asn        |
| Ala        | Lys<br>290 | Thr        | Lys        | Pro        | Arg        | Glu<br>295 | Glu        | Gln        | Phe        | Asn        | Ser<br>300 | Thr        | Phe        | Arg        | Val        |
| Val<br>305 | Ser        | Val        | Leu        | Thr        | Val<br>310 | Val        | His        | Gln        | Asp        | Trp<br>315 | Leu        | Asn        | Gly        | Lys        | Glu<br>320 |
| Tyr        | Lys        | Cys        | Lys        | Val<br>325 | Ser        | Asn        | Lys        | Gly        | Leu<br>330 | Pro        | Ala        | Pro        | Ile        | Glu<br>335 | Lys        |

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |     |            |            |     |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|------------|------------|-----|------------|
| Thr        | Ile        | Ser        | Lys<br>340 | Thr        | Lys        | Gly        | Gln        | Pro<br>345 | Arg        | Glu        | Pro | Gln        | Val<br>350 | Tyr | Thr        |
| Leu        | Pro        | Pro<br>355 | Ser        | Arg        | Glu        | Glu        | Met<br>360 | Thr        | Lys        | Asn        | Gln | Val<br>365 | Ser        | Leu | Thr        |
| Cys        | Leu<br>370 | Val        | Lys        | Gly        | Phe        | Tyr<br>375 | Pro        | Ser        | Asp        | Ile        | Ala | Val<br>380 | Glu        | Trp | Glu        |
| Ser<br>385 | Asn        | Gly        | Gln        | Pro        | Glu<br>390 | Asn        | Asn        | Tyr        | Lys        | Thr<br>395 | Thr | Pro        | Pro        | Met | Leu<br>400 |
| Asp        | Ser        | Asp        | Gly        | Ser<br>405 | Phe        | Phe        | Leu        | Tyr        | Ser<br>410 | Lys        | Leu | Thr        | Val        | Asp | Lys        |
| Ser        | Arg        | Trp        | Gln<br>420 | Gln        | Gly        | Asn        | Val        | Phe<br>425 | Ser        | Cys        | Ser | Val        | Met<br>430 | His | Glu        |
| Ala        | Leu        | His<br>435 | Asn        | His        | Tyr        | Thr        | Gln<br>440 | Lys        | Ser        | Leu        | Ser | Leu<br>445 | Ser        | Pro | Gly        |

Lys

<210> 146

<211> 1347

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 146

```

gagggtgcagc  tgggtgcagag  cggcgccgag  gtaaaaaaac  caggagcaag  cgttaaagtt  60
tcttgtaaag  caagcggata  tacatttaca  gattacaaca  tgcattgggt  aagacaagcg  120
ccaggacaag  gattggaatg  gatgggcgaa  attaacccta  atagtggagg  agcagggtac  180
aatcaaaaat  tcaaagggag  agttacaatg  acaacagaca  caagcacttc  aacagcatat  240
atggaaactgc  gatcacttag  aagcgacgat  acagctgtat  actattgcgc  acgacttggg  300
tatgatgata  tatatgatga  ctggtatttc  gatgtttggg  gccagggaac  aacagttacc  360
gtctctagtg  cctccacca  gggcccatcg  gtcttcccc  tggcgccctg  ctccaggagc  420
acctccgaga  gcacagcggc  cctgggctgc  ctggtcaagg  actacttccc  cgaaccgggtg  480
acggtgtcgt  ggaactcagg  cgctctgacc  agcggcgtgc  acaccttccc  agctgtccta  540
cagtcctcag  gactctactc  cctcagcagc  gtggtgaccg  tgccctccag  caacttcggc  600
acccagacct  acacctgcaa  cgtagatcac  aagcccagca  acaccaaggt  ggacaagaca  660
gttgagcgca  aatgttggtg  cgagtgcaca  ccgtgcccag  caccacctgt  ggcaggaccg  720
tcagtcttcc  tcttcccccc  aaaacccaag  gacaccctca  tgatctcccg  gacccctgag  780
gtcacgtgcg  tgggtggtgga  cgtgagccac  gaagaccccg  aggtccagtt  caactggtag  840
gtggacggcg  tggaggtgca  taatgccaa  acaaagccac  gggaggagca  gttcaacagc  900
acgttccgtg  tggtcagcgt  cctcaccgtt  gtgcaccagg  actggctgaa  cggcaaggag  960
tacaagtgc  aggtctccaa  caaaggcctc  ccagccccc  tcgagaaaac  catctccaaa  1020
accaaaaggg  agccccgaga  accacagggt  tacaccctgc  ccccatccc  ggaggagatg  1080
accaagaacc  aggtcagcct  gacctgcctg  gtcaaaggct  tctaccccag  cgacatcgcc  1140
gtggagtggg  agagcaatgg  gcagccggag  aacaactaca  agaccacacc  tcccatgctg  1200
gactccgacg  gctccttctt  cctctacagc  aagctcaccg  tggacaagag  cagggtggcag  1260
caggggaacg  tcttctcatg  ctccgtgatg  catgaggctc  tgcacaacca  ctacacgcag  1320
aagagcctct  ccctgtctcc  gggtaaa  1347

```

5

<210> 147  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 147

```

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

```

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>65  | Trp        | Met        | Gly        | Glu<br>70  | Ile        | Asn        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>75  | Gly        | Ala        | Gly        | Tyr        | Asn<br>80  |
| Gln        | Lys        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Arg        | Val        | Thr        | Met        | Thr<br>90  | Thr        | Asp        | Thr        | Ser        | Thr<br>95  | Ser        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Arg        | Ser        | Asp        | Asp        | Thr<br>110 | Ala        | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Leu        | Gly        | Tyr<br>120 | Asp        | Asp        | Ile        | Tyr        | Asp<br>125 | Asp        | Trp        | Tyr        |
| Phe        | Asp<br>130 | Val        | Trp        | Gly        | Gln        | Gly<br>135 | Thr        | Thr        | Val        | Thr        | Val<br>140 | Ser        | Ser        | Ala        | Ser        |
| Thr<br>145 | Lys        | Gly        | Pro        | Ser        | Val<br>150 | Phe        | Pro        | Leu        | Ala        | Pro<br>155 | Cys        | Ser        | Arg        | Ser        | Thr<br>160 |
| Ser        | Glu        | Ser        | Thr        | Ala<br>165 | Ala        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>170 | Val        | Lys        | Asp        | Tyr        | Phe<br>175 | Pro        |
| Glu        | Pro        | Val        | Thr<br>180 | Val        | Ser        | Trp        | Asn        | Ser<br>185 | Gly        | Ala        | Leu        | Thr        | Ser<br>190 | Gly        | Val        |
| His        | Thr        | Phe<br>195 | Pro        | Ala        | Val        | Leu        | Gln<br>200 | Ser        | Ser        | Gly        | Leu        | Tyr<br>205 | Ser        | Leu        | Ser        |
| Ser        | Val<br>210 | Val        | Thr        | Val        | Pro        | Ser<br>215 | Ser        | Asn        | Phe        | Gly        | Thr<br>220 | Gln        | Thr        | Tyr        | Thr        |
| Cys<br>225 | Asn        | Val        | Asp        | His        | Lys<br>230 | Pro        | Ser        | Asn        | Thr        | Lys<br>235 | Val        | Asp        | Lys        | Thr        | Val<br>240 |
| Glu        | Arg        | Lys        | Cys        | Cys<br>245 | Val        | Glu        | Cys        | Pro        | Pro<br>250 | Cys        | Pro        | Ala        | Pro        | Pro<br>255 | Val        |
| Ala        | Gly        | Pro        | Ser<br>260 | Val        | Phe        | Leu        | Phe        | Pro<br>265 | Pro        | Lys        | Pro        | Lys        | Asp<br>270 | Thr        | Leu        |
| Met        | Ile        | Ser<br>275 | Arg        | Thr        | Pro        | Glu        | Val<br>280 | Thr        | Cys        | Val        | Val        | Val        | Asp<br>285 | Val        | Ser        |
| His        | Glu<br>290 | Asp        | Pro        | Glu        | Val        | Gln<br>295 | Phe        | Asn        | Trp        | Tyr        | Val<br>300 | Asp        | Gly        | Val        | Glu        |
| Val<br>305 | His        | Asn        | Ala        | Lys        | Thr<br>310 | Lys        | Pro        | Arg        | Glu        | Glu<br>315 | Gln        | Phe        | Asn        | Ser        | Thr<br>320 |
| Phe        | Arg        | Val        | Val        | Ser<br>325 | Val        | Leu        | Thr        | Val        | Val<br>330 | His        | Gln        | Asp        | Trp        | Leu<br>335 | Asn        |
| Gly        | Lys        | Glu        | Tyr<br>340 | Lys        | Cys        | Lys        | Val        | Ser<br>345 | Asn        | Lys        | Gly        | Leu        | Pro        | Ala        | Pro        |
| Ile        | Glu        | Lys<br>355 | Thr        | Ile        | Ser        | Lys        | Thr<br>360 | Lys        | Gly        | Gln        | Pro        | Arg<br>365 | Glu        | Pro        | Gln        |
| Val<br>370 | Tyr        | Thr        | Leu        | Pro        | Pro        | Ser<br>375 | Arg        | Glu        | Glu        | Met        | Thr<br>380 | Lys        | Asn        | Gln        | Val        |
| Ser<br>385 | Leu        | Thr        | Cys        | Leu        | Val<br>390 | Lys        | Gly        | Phe        | Tyr        | Pro<br>395 | Ser        | Asp        | Ile        | Ala        | Val<br>400 |
| Glu        | Trp        | Glu        | Ser        | Asn<br>405 | Gly        | Gln        | Pro        | Glu        | Asn<br>410 | Asn        | Tyr        | Lys        | Thr        | Thr<br>415 | Pro        |
| Pro        | Met        | Leu        | Asp<br>420 | Ser        | Asp        | Gly        | Ser        | Phe<br>425 | Phe        | Leu        | Tyr        | Ser        | Lys<br>430 | Leu        | Thr        |
| Val        | Asp        | Lys<br>435 | Ser        | Arg        | Trp        | Gln        | Gln<br>440 | Gly        | Asn        | Val        | Phe        | Ser<br>445 | Cys        | Ser        | Val        |
| Met<br>450 | His        | Glu        | Ala        | Leu        | His        | Asn<br>455 | His        | Tyr        | Thr        | Gln        | Lys<br>460 | Ser        | Leu        | Ser        | Leu        |
| Ser<br>465 | Pro        | Gly        | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

<210> 148  
 <211> 1404  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 148

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtcttct 120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
caaaaattca aaggagagat tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
gaactgcat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc 420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

```

<210> 149  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 149

```

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

```

<210> 150  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 150

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

```

<210> 151  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 151

```

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

```

<210> 152  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 152

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcittcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 153  
 <211> 447  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 153

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

<210> 154  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 154

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggtctac 180
aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggtc 300
tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

```

```

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctctg atctgctgcc 420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taagggtcacg 780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg grrttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccaact ctctctggtaa atga 1344

```

<210> 155  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 155

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Met<br>1   | Gly        | Trp        | Ser        | Trp<br>5   | Thr        | Phe        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Leu        | Ser        | Gly        | Thr        | Ala<br>15  | Gly        |
| Val        | Leu        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Gln        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Glu        | Leu<br>30  | Met        | Lys        |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Met        | Ser        | Cys<br>40  | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Tyr        | Thr        | Phe        |
| Thr        | Asp<br>50  | Tyr        | Asn        | Met        | His        | Trp<br>55  | Val        | Lys        | Gln        | Asn        | Gln<br>60  | Gly        | Lys        | Ser        | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Glu        | Ile<br>70  | Asn        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>75  | Gly        | Ser        | Gly        | Tyr        | Asn<br>80  |
| Gln        | Lys        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Lys        | Ala        | Thr        | Leu        | Thr<br>90  | Val        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser<br>95  | Ser        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Thr        | Ser        | Glu        | Asp        | Ser<br>110 | Ala        | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Leu        | Val        | Tyr        | Asp<br>120 | Gly        | Ser        | Tyr        | Glu<br>125 | Asp        | Trp        | Tyr        |
| Phe<br>130 | Asp        | Val        | Trp        | Gly        | Ala        | Gly<br>135 | Thr        | Thr        | Val        | Thr<br>140 | Val        | Ser        | Ser        | Ala        | Lys        |
| Thr<br>145 | Thr        | Pro        | Pro        | Ser        | Val<br>150 | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala        | Pro<br>155 | Gly        | Ser        | Ala        | Ala        | Gln<br>160 |
| Thr        | Asn        | Ser        | Met        | Val<br>165 | Thr        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>170 | Val        | Lys        | Gly        | Tyr        | Phe<br>175 | Pro        |
| Glu        | Pro        | Val        | Thr<br>180 | Val        | Thr        | Trp        | Asn        | Ser<br>185 | Gly        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser<br>190 | Gly        | Val        |
| His        | Thr        | Phe<br>195 | Pro        | Ala        | Val        | Leu        | Gln<br>200 | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr<br>205 | Leu        | Ser        | Ser        |
| Ser        | Val        | Thr<br>210 | Val        | Pro        | Ser        | Ser<br>215 | Thr        | Trp        | Pro        | Ser        | Glu<br>220 | Thr        | Val        | Thr        | Cys        |
| Asn<br>225 | Val        | Ala        | His        | Pro        | Ala<br>230 | Ser        | Ser        | Thr        | Lys        | Val<br>235 | Asp        | Lys        | Lys        | Ile        | Val<br>240 |
| Pro        | Arg        | Asp        | Cys        | Gly<br>245 | Cys        | Lys        | Pro        | Cys        | Ile<br>250 | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu<br>255 | Val        |
| Ser        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Ile        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Val        | Leu<br>270 | Thr        | Ile        |
| Thr        | Leu        | Thr<br>275 | Pro        | Lys        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Ile<br>285 | Ser        | Lys        | Asp        |
| Asp<br>290 | Pro        | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Ser<br>295 | Trp        | Phe        | Val        | Asp        | Asp<br>300 | Val        | Glu        | Val        | His        |
| Thr<br>305 | Ala        | Gln        | Thr        | Gln        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>320 |
| Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu<br>325 | Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln<br>330 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly<br>335 | Lys        |
| Glu        | Phe        | Lys        | Cys<br>340 | Arg        | Val        | Asn        | Ser        | Ala<br>345 | Ala        | Phe        | Pro        | Ala        | Pro<br>350 | Ile        | Glu        |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys        | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Arg        | Pro        | Lys        | Ala        | Pro<br>365 | Gln        | Val        | Tyr        |
| Thr        | Ile<br>370 | Pro        | Pro        | Lys        | Glu<br>375 | Gln        | Met        | Ala        | Lys        | Asp<br>380 | Lys        | Val        | Ser        | Leu        |            |
| Thr<br>385 | Cys        | Met        | Ile        | Thr        | Asp<br>390 | Phe        | Phe        | Pro        | Glu        | Asp<br>395 | Ile        | Thr        | Val        | Glu        | Trp<br>400 |
| Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln<br>405 | Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr<br>410 | Lys        | Asn        | Thr        | Gln        | Pro<br>415 | Ile        |
| Met        | Asp        | Thr        | Asp<br>420 | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe        | Ile<br>425 | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu        | Asn<br>430 | Val        | Gln        |
| Lys        | Ser        | Asn<br>435 | Trp        | Glu        | Ala        | Gly        | Asn<br>440 | Thr        | Phe        | Thr        | Cys        | Ser<br>445 | Val        | Leu        | His        |
| Glu        | Gly<br>450 | Leu        | His        | Asn        | His<br>455 | His        | Thr        | Glu        | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | His        | Ser        | Pro        |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

<210> 156  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 156

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac 240
caaaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggtat gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtacgtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

5 <210> 157  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 157

```

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

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

```

<210> 158



<211> 642  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 158

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
agggtcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagataattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

```

<210> 159  
<211> 234  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 159

15

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1      5
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val
 35
Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
200

```

```

          210          215          220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225          230

```

<210> 160  
<211> 702  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20

<400> 160

```

atgatgtcct ctgtcagtt ccttggtctc ctgttgcct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atctgttgca gggcaagtca gggtcattacc aattatttat actggatatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggtgc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

```

<210> 161  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 161

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20      25      30
Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100      105      110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115      120      125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130      135      140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145      150      155      160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165      170      175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180      185      190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
195      200      205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
210      215      220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225      230      235      240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
245      250      255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
260      265      270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
275      280      285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
290      295      300

```

10

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Leu | Pro | Ile | Met | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Phe | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Cys | Arg | Val | Asn | Ser | Ala | Ala | Phe | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Arg | Pro | Lys | Ala | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Ile | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Pro | Pro | Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Met |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Ile | Thr | Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val | Glu | Trp | Gln | Trp | Asn |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln | Pro | Ile | Met | Asp | Thr |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Asp | Gly | Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn | Val | Gln | Lys | Ser | Asn |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Trp | Glu | Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu | Gly | Leu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| His | Asn | His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His | Ser | Pro | Gly | Lys |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

<210> 162  
 <211> 1341  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 162

|             |             |             |             |             |            |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------|
| gagggtccagc | tgcaacagtc  | tggacctgaa  | ctaatagaagc | ctgggggcttc | agtgaagatg | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggata  | cacattcact  | gactacaaca  | tgcactggat  | gaagcagaac | 120  |
| caaggaaaga  | gcctagaatg  | gataggagaa  | attaatccta  | acagtgggtg  | tgctggctac | 180  |
| aaccagcagt  | tcaaaaggcaa | ggccacattg  | actgtagaca  | agtcctccag  | gacagcctac | 240  |
| atggagctcc  | gcagcctgac  | atctgaggac  | tctgcagtct  | attactgtgc  | aagattgggc | 300  |
| tacgttggta  | attacgagga  | ctggctacttc | gatgtctggg  | gcgcagggac  | cacggtcacc | 360  |
| gtctcctcag  | ccaaaacgac  | acccccatct  | gtctatccac  | tggccccctg  | atctgctgcc | 420  |
| caaactaact  | ccatggtgac  | cctgggatgc  | ctgggtcaagg | gctatttccc  | tgagccagtg | 480  |
| acagtgacct  | ggaactctgg  | atccctgtcc  | agcgggtgtg  | acaccttccc  | agctgtcctg | 540  |
| cagtctgacc  | tctacactct  | gagcagctca  | gtgactgtcc  | cctccagcac  | ctggcccagc | 600  |
| gagaccgtca  | cttgcaacgt  | tgcccacccg  | gccagcagca  | ccaagggtga  | caagaaaatt | 660  |
| gtgcccaggg  | attgtggttg  | taagccttgc  | atatgtacag  | tcccagaagt  | atcatctgtc | 720  |
| ttcatcttcc  | ccccaaagcc  | caaggatgtg  | ctcaccatta  | ctctgactcc  | taaggtcacg | 780  |
| tgtgttggtg  | tagacatcag  | caaggatgat  | cccagaggtcc | agttcagctg  | gtttgtagat | 840  |
| gatgtggagg  | tgcacacagc  | tcagacgcaa  | ccccgggagg  | agcagttcaa  | cagcactttc | 900  |
| cgctcagtca  | gtgaacttcc  | catcatgcac  | caggactggc  | tcaatggcaa  | ggagttcaaa | 960  |
| tgcaagggtca | acagtgcagc  | tttccctgcc  | cccatcgaga  | aaaccatctc  | caaaaccaa  | 1020 |
| ggcagaccga  | aggctccaca  | ggtgtacacc  | attccacctc  | ccaaggagca  | gatggccaag | 1080 |
| gataaagtca  | gtctgacctg  | catgataaca  | gacttcttcc  | ctgaagacat  | tactgtggag | 1140 |
| tggcagtggg  | atgggcagcc  | agcggagaac  | tacaagaaca  | ctcagcccat  | catggacaca | 1200 |
| gatggctctt  | acttcatcta  | cagcaagctc  | aatgtgcaga  | agagcaactg  | ggaggcagga | 1260 |
| aatactttca  | cctgctctgt  | gttacatgag  | ggcctgcaca  | accaccatac  | tgagaagagc | 1320 |
| ctctcccaact | ctcctggtaa  | a           |             |             |            | 1341 |

<210> 163  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 163

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |           |           |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| Met<br>1   | Gly        | Trp        | Ser        | Trp<br>5   | Thr        | Phe        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Leu        | Ser        | Gly        | Thr       | Ala<br>15 | Gly        |
| Val        | Leu        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Gln        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Glu        | Leu<br>30 | Met       | Lys        |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Met        | Ser<br>40  | Cys        | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Tyr       | Thr       | Phe        |
| Thr        | Asp<br>50  | Tyr        | Asn        | Met        | His        | Trp<br>55  | Met        | Lys        | Gln        | Asn        | Gln<br>60  | Gly        | Lys       | Ser       | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Glu        | Ile<br>70  | Asn        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>75  | Gly        | Ala        | Gly       | Tyr       | Asn<br>80  |
| Gln        | Gln        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Lys        | Ala        | Thr        | Leu        | Thr<br>90  | Val        | Asp        | Lys        | Ser       | Ser       | Arg<br>95  |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |           |           |            |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Thr        | Ser        | Glu        | Asp<br>110 | Ser       | Ala       | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Leu        | Gly        | Tyr<br>120 | Val        | Gly        | Asn        | Tyr        | Glu<br>125 | Asp       | Trp       | Tyr        |
| Phe        | Asp<br>130 | Val        | Trp        | Gly        | Ala        | Gly<br>135 | Thr        | Thr        | Val        | Thr        | Val<br>140 | Ser        | Ser       | Ala       | Lys        |
| Thr<br>145 | Thr        | Pro        | Pro        | Ser        | Val<br>150 | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala        | Pro<br>155 | Gly        | Ser        | Ala       | Ala       | Gln<br>160 |
| Thr        | Asn        | Ser        | Met        | Val<br>165 | Thr        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>170 | Val        | Lys        | Gly        | Tyr       | Phe       | Pro        |
| Glu        | Pro        | Val        | Thr<br>180 | Val        | Thr        | Trp        | Asn        | Ser<br>185 | Gly        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser       | Gly       | Val        |
| His        | Thr        | Phe<br>195 | Pro        | Ala        | Val        | Leu        | Gln<br>200 | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr<br>205 | Leu       | Ser       | Ser        |
| Ser        | Val<br>210 | Thr        | Val        | Pro        | Ser        | Ser        | Thr<br>215 | Trp        | Pro        | Ser        | Glu<br>220 | Thr        | Val       | Thr       | Cys        |
| Asn<br>225 | Val        | Ala        | His        | Pro        | Ala<br>230 | Ser        | Ser        | Thr        | Lys        | Val<br>235 | Asp        | Lys        | Lys       | Ile       | Val<br>240 |
| Pro        | Arg        | Asp        | Cys        | Gly<br>245 | Cys        | Lys        | Pro        | Cys        | Ile<br>250 | Cys        | Thr        | Val        | Pro       | Glu       | Val<br>255 |
| Ser        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Ile        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Val        | Leu       | Thr       | Ile        |
| Thr        | Leu        | Thr<br>275 | Pro        | Lys        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Ile<br>285 | Ser       | Lys       | Asp        |
| Asp        | Pro<br>290 | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Ser<br>295 | Trp        | Phe        | Val        | Asp        | Asp<br>300 | Val        | Glu       | Val       | His        |
| Thr<br>305 | Ala        | Gln        | Thr        | Gln        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr       | Phe       | Arg<br>320 |
| Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu<br>325 | Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln<br>330 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn       | Gly       | Lys        |
| Glu        | Phe        | Lys        | Cys<br>340 | Arg        | Val        | Asn        | Ser        | Ala<br>345 | Ala        | Phe        | Pro        | Ala        | Pro       | Ile       | Glu        |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys        | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Arg        | Pro        | Lys        | Ala        | Pro<br>365 | Gln       | Val       | Tyr        |
| Thr        | Ile<br>370 | Pro        | Pro        | Pro        | Lys        | Glu<br>375 | Gln        | Met        | Ala        | Lys        | Asp<br>380 | Lys        | Val       | Ser       | Leu        |
| Thr<br>385 | Cys        | Met        | Ile        | Thr        | Asp<br>390 | Phe        | Phe        | Pro        | Glu        | Asp<br>395 | Ile        | Thr        | Val       | Glu       | Trp<br>400 |
| Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln<br>405 | Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr<br>410 | Lys        | Asn        | Thr        | Gln       | Pro       | Ile        |
| Met        | Asp        | Thr        | Asp<br>420 | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe        | Ile<br>425 | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu        | Asn       | Val       | Gln        |
| Lys        | Ser        | Asn<br>435 | Trp        | Glu        | Ala        | Gly        | Asn<br>440 | Thr        | Phe        | Thr        | Cys        | Ser        | Val       | Leu       | His        |
| Glu        | Gly<br>450 | Leu        | His        | Asn        | His        | His<br>455 | Thr        | Glu        | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | His       | Ser       | Pro        |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |           |           |            |

<210> 164  
 <211> 1398  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 164

```

atgggatgga gctggacatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtcttg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
actaactcca tgggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctctgag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720

```

```

cccagggaatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattg 1020
agggtaacca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccacatc ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa

```

5 <210> 165  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 165

```

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

```

<210> 166

<211> 645  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 166

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

```

<210> 167  
<211> 234  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 167

15

```

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

```

<210> 168  
<211> 705  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20

<400> 168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 169  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 169

```

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

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Glu | Ile | Asn | Pro | Asn | Ser | Gly | Gly | Ala | Gly | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
| Lys | 50  | Gly | Lys | Ala | Thr | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Ser | Thr | Thr | Ala |
| 65  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Met | Glu | Leu | Arg | Ser | Leu | Thr | Ser | Glu | Asp | Ser | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Leu | Gly | Tyr | Asp | Asp | Ile | Tyr | Asp | Asp | Trp | Tyr | Phe | Asp | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Trp | Gly | Ala | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Lys | Thr | Thr | Pro |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Ser | Val | Tyr | Pro | Leu | Ala | Pro | Gly | Ser | Ala | Ala | Gln | Thr | Asn | Ser |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Met | Val | Thr | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
|     | 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Thr | Val | Thr | Trp | Asn | Ser | Gly | Ser | Leu | Ser | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Asp | Leu | Tyr | Thr | Leu | Ser | Ser | Ser | Val | Thr |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Val | Pro | Ser | Ser | Thr | Trp | Pro | Ser | Glu | Thr | Val | Thr | Cys | Asn | Val | Ala |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| His | Pro | Ala | Ser | Ser | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Ile | Val | Pro | Arg | Asp |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Cys | Gly | Cys | Lys | Pro | Cys | Ile | Cys | Thr | Val | Pro | Glu | Val | Ser | Ser | Val |
|     | 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Phe | Ile | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Val | Leu | Thr | Ile | Thr | Leu | Thr |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Lys | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Ile | Ser | Lys | Asp | Asp | Pro | Glu |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Val | Gln | Phe | Ser | Trp | Phe | Val | Asp | Asp | Val | Glu | Val | His | Thr | Ala | Gln |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Thr | Gln | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Ser | Val | Ser |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Glu | Leu | Pro | Ile | Met | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Phe | Lys |
|     | 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Cys | Arg | Val | Asn | Ser | Ala | Ala | Phe | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Arg | Pro | Lys | Ala | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Ile | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Pro | Pro | Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Met |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Ile | Thr | Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val | Glu | Trp | Gln | Trp | Asn |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln | Pro | Ile | Met | Asp | Thr |
|     | 385 |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Asp | Gly | Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn | Val | Gln | Lys | Ser | Asn |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Trp | Glu | Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu | Gly | Leu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| His | Asn | His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His | Ser | Pro | Gly | Lys |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

&lt;210&gt; 170

&lt;211&gt; 1344

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 170



```

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaaticcta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagctcgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

```

```

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgagg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gtttgtagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtggg atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccaact ctcttggtaa atga 1344

```

<210> 171  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 171

5

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| Met<br>1   | Gly        | Trp        | Ser        | Trp<br>5   | Thr        | Phe        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Leu        | Ser        | Gly        | Thr        | Ala<br>15  | Gly        |  |
| Val        | Leu        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Gln        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Glu        | Leu<br>30  | Met        | Lys        |  |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Met        | Ser<br>40  | Cys        | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Tyr        | Thr        | Phe        |  |
| Thr        | Asp<br>50  | Tyr        | Asn        | Met        | His        | Trp<br>55  | Val        | Lys        | Gln        | Asn        | Gln<br>60  | Gly        | Lys        | Thr        | Leu        |  |
| Asp<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Glu        | Ile<br>70  | Asn        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>75  | Gly        | Ala        | Gly        | Tyr        | Asn<br>80  |  |
| Gln        | Lys        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Lys        | Ala        | Thr        | Leu        | Thr<br>90  | Val        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser<br>95  | Thr        |  |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Thr        | Ser        | Glu        | Asp        | Ser<br>110 | Ala        | Val        |  |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Leu        | Gly        | Tyr<br>120 | Asp        | Asp        | Ile        | Tyr        | Asp<br>125 | Asp        | Trp        | Tyr        |  |
| Phe        | Asp<br>130 | Val        | Trp        | Gly        | Ala        | Gly<br>135 | Thr        | Thr        | Val        | Thr<br>140 | Val        | Ser        | Ser        | Ala        | Lys        |  |
| Thr<br>145 | Thr        | Pro        | Pro        | Ser        | Val<br>150 | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala<br>155 | Pro        | Gly        | Ser        | Ala        | Ala        | Gln<br>160 |  |
| Thr        | Asn        | Ser        | Met        | Val<br>165 | Thr        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>170 | Val        | Lys        | Gly        | Tyr        | Phe<br>175 | Pro        |  |
| Glu        | Pro        | Val        | Thr<br>180 | Val        | Thr        | Trp        | Asn        | Ser<br>185 | Gly        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser<br>190 | Gly        | Val        |  |
| His        | Thr        | Phe<br>195 | Pro        | Ala        | Val        | Leu        | Gln<br>200 | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr<br>205 | Leu        | Ser        | Ser        |  |
| Ser        | Val<br>210 | Thr        | Val        | Pro        | Ser        | Ser<br>215 | Thr        | Trp        | Pro        | Ser        | Glu<br>220 | Thr        | Val        | Thr        | Cys        |  |
| Asn<br>225 | Val        | Ala        | His        | Pro        | Ala<br>230 | Ser        | Ser        | Thr        | Lys        | Val<br>235 | Asp        | Lys        | Lys        | Ile        | Val<br>240 |  |
| Pro        | Arg        | Asp        | Cys        | Gly<br>245 | Cys        | Lys        | Pro        | Cys        | Ile<br>250 | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu<br>255 | Val        |  |
| Ser        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Ile        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Val        | Leu<br>270 | Thr        | Ile        |  |
| Thr        | Leu        | Thr<br>275 | Pro        | Lys        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Ile<br>285 | Ser        | Lys        | Asp        |  |
| Asp<br>290 | Pro        | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Ser<br>295 | Trp        | Phe        | Val        | Asp        | Asp<br>300 | Val        | Glu        | Val        | His        |  |
| Thr<br>305 | Ala        | Gln        | Thr        | Gln        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>320 |  |
| Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu<br>325 | Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln<br>330 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly<br>335 | Lys        |  |
| Glu        | Phe        | Lys        | Cys<br>340 | Arg        | Val        | Asn        | Ser        | Ala<br>345 | Ala        | Phe        | Pro        | Ala        | Pro<br>350 | Ile        | Glu        |  |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys        | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Arg        | Pro        | Lys        | Ala        | Pro<br>365 | Gln        | Val        | Tyr        |  |
| Thr<br>370 | Ile        | Pro        | Pro        | Pro        | Lys        | Glu<br>375 | Gln        | Met        | Ala        | Lys        | Asp<br>380 | Lys        | Val        | Ser        | Leu        |  |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |
| Thr<br>385 | Cys        | Met        | Ile        | Thr        | Asp<br>390 | Phe        | Phe        | Pro        | Glu        | Asp<br>395 | Ile        | Thr        | Val        | Glu        | Trp<br>400 |  |
| Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln<br>405 | Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr<br>410 | Lys        | Asn        | Thr        | Gln        | Pro<br>415 | Ile        |  |
| Met        | Asp        | Thr        | Asp<br>420 | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe        | Ile<br>425 | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu        | Asn<br>430 | Val        | Gln        |  |
| Lys        | Ser        | Asn<br>435 | Trp        | Glu        | Ala        | Gly        | Asn<br>440 | Thr        | Phe        | Thr        | Cys        | Ser<br>445 | Val        | Leu        | His        |  |
| Glu        | Gly<br>450 | Leu        | His        | Asn        | His<br>455 | His        | Thr        | Glu        | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | His        | Ser        | Pro        |  |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |

&lt;210&gt; 172

&lt;211&gt; 1401

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggtctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgcac 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggtttaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc 1020
agggccaaca gtgacgttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcatgc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

5 <210> 173  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 &lt;400&gt; 173

```

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

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

```

&lt;210&gt; 174

<211> 642  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 174

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attgggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaaactcct tatcttctac acatcaagat tatttttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

```

<210> 175  
<211> 234  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 175

15

```

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

```

<210> 176  
<211> 702  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20

<400> 176

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttctggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

```

<210> 177  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 177

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Thr
 1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100      105      110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
 115      120      125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
 130      135      140
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145      150      155      160
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
      165      170      175
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180      185      190
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195      200      205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
 210      215      220
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
 225      230      235      240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
      245      250      255
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
 260      265      270
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
 275      280      285
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
 290      295      300
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
 305      310      315      320
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
      325      330      335

```

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu  
 405 410 415  
 Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His  
 420 425 430  
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro  
 435 440 445  
 Gly Lys  
 450

<210> 178  
 <211> 1350  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 178

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60  
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120  
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180  
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240  
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300  
 tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360  
 gtctctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat 420  
 acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480  
 accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgaatgtgc acaccttccc agctctcctg 540  
 cagctctggc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600  
 atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660  
 agagggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctctaacct cttgggtgga 720  
 ccatccgtct tcattctccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780  
 atggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840  
 ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900  
 agtactatcc gggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gaggggcaag 960  
 gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020  
 aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080  
 atgactaaga aacagggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140  
 tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200  
 ctggactctg atggttctta cticattgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260  
 gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320  
 actaagagct tctcccgac tccgggtaaa 1350

<210> 179  
 <211> 469  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 179

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly  
 1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
 20 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu  
 50 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn  
 65 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr  
 85 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr  
 115 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
 130 Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr  
 145 Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
 165 Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val  
 180 His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
 195 Ser Val Thr Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val  
 210 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg  
 225 Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu  
 245 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val  
 260 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 275 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val  
 290 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser  
 305 Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met  
 325 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 340 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro  
 355 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln  
 370 Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr  
 385 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr  
 405 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu  
 420 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser  
 435 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser  
 450 Arg Thr Pro Gly Lys  
 465

&lt;210&gt; 180

&lt;211&gt; 1407

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

<400> 180

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggtac 360
gatgatattc acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtcccca cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg 840

```

5 <210> 181  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 181

```

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

```

15 <210> 182  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 182



```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacaa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacta 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

```

<210> 183  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 183

```

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

```

<210> 184  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 184

# ES 2 620 684 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

```

<210> 185

<211> 447

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 185

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Gln<br>5   | Gln        | Ser        | Gly        | Pro        | Glu<br>10  | Leu        | Met        | Lys        | Pro        | Gly<br>15  | Ala        |
| Ser        | Val        | Lys        | Met<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Tyr        | Thr        | Phe        | Thr<br>30  | Asp        | Tyr        |
| Asn        | Met        | His<br>35  | Trp        | Val        | Lys        | Gln        | Asn<br>40  | Gln        | Gly        | Lys        | Thr        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Ile        |
| Gly        | Glu<br>50  | Ile        | Asn        | Pro        | Asn        | Ser<br>55  | Gly        | Gly        | Ala        | Gly        | Tyr<br>60  | Asn        | Gln        | Lys        | Phe        |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Lys<br>65  | Gly        | Lys        | Ala        | Thr        | Leu<br>70  | Thr        | Val        | Asp        | Lys        | Ser<br>75  | Ser        | Thr        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | Glu        | Leu        | Arg        | Ser<br>85  | Leu        | Thr        | Ser        | Glu        | Asp<br>90  | Ser        | Ala        | Val        | Tyr        | Tyr<br>95  | Cys        |
| Ala        | Arg        | Leu        | Gly<br>100 | Tyr        | Asp        | Asp        | Ile        | Tyr<br>105 | Asp        | Asp        | Trp        | Tyr        | Phe<br>110 | Asp        | Val        |
| Trp        | Gly        | Ala<br>115 | Gly        | Thr        | Thr        | Val        | Thr<br>120 | Val        | Ser        | Ser        | Ala        | Lys<br>125 | Thr        | Thr        | Pro        |
| Pro        | Ser<br>130 | Val        | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala<br>135 | Pro        | Gly        | Ser        | Ala        | Ala<br>140 | Gln        | Thr        | Asn        | Ser        |
| Met<br>145 | Val        | Thr        | Leu        | Gly        | Cys<br>150 | Leu        | Val        | Lys        | Gly        | Tyr<br>155 | Phe        | Pro        | Glu        | Pro        | Val<br>160 |
| Thr        | Val        | Thr        | Trp        | Asn<br>165 | Ser        | Gly        | Ser        | Leu        | Ser<br>170 | Ser        | Gly        | Val        | His        | Thr<br>175 | Phe        |
| Pro        | Ala        | Val        | Leu<br>180 | Gln        | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr<br>185 | Thr        | Leu        | Ser        | Ser        | Ser<br>190 | Val        | Thr        |
| Val        | Pro        | Ser<br>195 | Ser        | Thr        | Trp        | Pro        | Ser<br>200 | Glu        | Thr        | Val        | Thr        | Cys<br>205 | Asn        | Val        | Ala        |
| His        | Pro<br>210 | Ala        | Ser        | Ser        | Thr        | Lys<br>215 | Val        | Asp        | Lys        | Lys        | Ile<br>220 | Val        | Pro        | Arg        | Asp        |
| Cys<br>225 | Gly        | Cys        | Lys        | Pro        | Cys<br>230 | Ile        | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu        | Val        | Ser        | Ser        | Val<br>240 |
| Phe        | Ile        | Phe        | Pro        | Pro<br>245 | Lys        | Pro        | Lys        | Asp        | Val<br>250 | Leu        | Thr        | Ile        | Thr        | Leu<br>255 | Thr        |
| Pro        | Lys        | Val        | Thr<br>260 | Cys        | Val        | Val        | Val        | Asp<br>265 | Ile        | Ser        | Lys        | Asp        | Asp<br>270 | Pro        | Glu        |
| Val        | Gln        | Phe<br>275 | Ser        | Trp        | Phe        | Val        | Asp<br>280 | Asp        | Val        | Glu        | Val        | His<br>285 | Thr        | Ala        | Gln        |
| Thr        | Gln<br>290 | Pro        | Arg        | Glu        | Glu        | Gln<br>295 | Phe        | Asn        | Ser        | Thr        | Phe<br>300 | Arg        | Ser        | Val        | Ser        |
| Glu<br>305 | Leu        | Pro        | Ile        | Met        | His<br>310 | Gln        | Asp        | Trp        | Leu        | Asn<br>315 | Gly        | Lys        | Glu        | Phe        | Lys<br>320 |
| Cys        | Arg        | Val        | Asn        | Ser<br>325 | Ala        | Ala        | Phe        | Pro        | Ala<br>330 | Pro        | Ile        | Glu        | Lys        | Thr<br>335 | Ile        |
| Ser        | Lys        | Thr        | Lys<br>340 | Gly        | Arg        | Pro        | Lys        | Ala<br>345 | Pro        | Gln        | Val        | Tyr        | Thr<br>350 | Ile        | Pro        |
| Pro        | Pro        | Lys<br>355 | Glu        | Gln        | Met        | Ala        | Lys<br>360 | Asp        | Lys        | Val        | Ser        | Leu<br>365 | Thr        | Cys        | Met        |
| Ile        | Thr<br>370 | Asp        | Phe        | Phe        | Pro        | Glu<br>375 | Asp        | Ile        | Thr        | Val        | Glu<br>380 | Trp        | Gln        | Trp        | Asn        |
| Gly<br>385 | Gln        | Pro        | Ala        | Glu        | Asn<br>390 | Tyr        | Lys        | Asn        | Thr        | Gln<br>395 | Pro        | Ile        | Met        | Asp        | Thr<br>400 |
| Asp        | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe<br>405 | Ile        | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu<br>410 | Asn        | Val        | Gln        | Lys        | Ser        | Asn<br>415 |
| Trp        | Glu        | Ala        | Gly<br>420 | Asn        | Thr        | Phe        | Thr        | Cys<br>425 | Ser        | Val        | Leu        | His        | Glu<br>430 | Gly        | Leu        |
| His        | Asn<br>435 | His        | His        | Thr        | Glu        | Lys        | Ser<br>440 | Leu        | Ser        | His        | Ser        | Pro<br>445 | Gly        | Lys        |            |

<210> 186  
 <211> 1344  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 186

# ES 2 620 684 T3

```

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaaggga ggcacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccaggac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tggccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgccagggt attgtggttg taagccttgc atatgtacag_ tcccagaagt atcatctgtc 720

```

<210> 187

<211> 466

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 187

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|
| Met<br>1   | Gly        | Trp        | Ser        | Trp<br>5   | Thr        | Phe        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Leu        | Ser        | Gly        | Thr        | Ala<br>15  | Gly        |  |
| Val        | Leu        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Gln        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Pro        | Glu        | Leu<br>30  | Met        | Lys        |  |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Met        | Ser<br>40  | Cys        | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Tyr        | Thr        | Phe        |  |
| Thr        | Asp<br>50  | Tyr        | Asn        | Met        | His        | Trp<br>55  | Val        | Lys        | Gln        | Asn        | Gln<br>60  | Gly        | Lys        | Thr        | Leu        |  |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Glu        | Ile<br>70  | Asn        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>75  | Gly        | Ala        | Gly        | Tyr        | Asn<br>80  |  |
| Gln        | Lys        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Lys        | Ala        | Thr        | Leu        | Thr<br>90  | Val        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser<br>95  | Thr        |  |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Arg        | Ser        | Leu<br>105 | Thr        | Ser        | Glu        | Asp        | Ser<br>110 | Ala        | Val        |  |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Leu        | Gly        | Tyr<br>120 | Asp        | Asp        | Ile        | Tyr        | Asp        | Asp<br>125 | Trp        | Tyr        |  |
| Phe        | Asp<br>130 | Val        | Trp        | Gly        | Ala        | Gly<br>135 | Thr        | Thr        | Val        | Thr        | Val<br>140 | Ser        | Ser        | Ala        | Lys        |  |
| Thr<br>145 | Thr        | Pro        | Pro        | Ser        | Val<br>150 | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala        | Pro<br>155 | Gly        | Ser        | Ala        | Ala        | Gln<br>160 |  |
| Thr        | Asn        | Ser        | Met<br>165 | Val        | Thr        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>170 | Val        | Lys        | Gly        | Tyr        | Phe<br>175 | Pro        |  |
| Glu        | Pro        | Val        | Thr<br>180 | Val        | Thr        | Trp        | Asn<br>185 | Ser        | Gly        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser<br>190 | Gly        | Val        |  |
| His        | Thr        | Phe<br>195 | Pro        | Ala        | Val        | Leu        | Gln<br>200 | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr<br>205 | Leu        | Ser        | Ser        |  |
| Ser        | Val<br>210 | Thr        | Val        | Pro        | Ser        | Ser<br>215 | Thr        | Trp        | Pro        | Ser        | Glu<br>220 | Thr        | Val        | Thr        | Cys        |  |
| Asn<br>225 | Val        | Ala        | His        | Pro        | Ala<br>230 | Ser        | Ser        | Thr        | Lys        | Val<br>235 | Asp        | Lys        | Lys        | Ile        | Val<br>240 |  |
| Pro        | Arg        | Asp        | Cys        | Gly<br>245 | Cys        | Lys        | Pro        | Cys        | Ile<br>250 | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu<br>255 | Val        |  |
| Ser        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Ile        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Val        | Leu<br>270 | Thr        | Ile        |  |
| Thr        | Leu        | Thr<br>275 | Pro        | Lys        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Ile<br>285 | Ser        | Lys        | Asp        |  |
| Asp<br>290 | Pro        | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Ser<br>295 | Trp        | Phe        | Val        | Asp        | Asp<br>300 | Val        | Glu        | Val        | His        |  |
| Thr<br>305 | Ala        | Gln        | Thr        | Gln        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>320 |  |
| Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu<br>325 | Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln<br>330 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly<br>335 | Lys        |  |
| Glu        | Phe        | Lys        | Cys        | Arg        | Val        | Asn        | Ser        | Ala<br>345 | Ala        | Phe        | Pro        | Ala        | Pro<br>350 | Ile        | Glu        |  |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys        | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Arg        | Pro        | Lys        | Ala        | Pro<br>365 | Gln        | Val        | Tyr        |  |
| Thr<br>370 | Ile        | Pro        | Pro        | Pro        | Lys        | Glu<br>375 | Gln        | Met        | Ala        | Lys        | Asp<br>380 | Lys        | Val        | Ser        | Leu        |  |
| Thr<br>385 | Cys        | Met        | Ile        | Thr        | Asp<br>390 | Phe        | Phe        | Pro        | Glu        | Asp<br>395 | Ile        | Thr        | Val        | Glu        | Trp<br>400 |  |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |
| Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln<br>405 | Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr<br>410 | Lys        | Asn        | Thr        | Gln        | Pro<br>415 | Ile        |  |
| Met        | Asp        | Thr        | Asp<br>420 | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe        | Ile        | Tyr<br>425 | Ser        | Lys        | Leu        | Asn<br>430 | Val        | Gln        |  |
| Lys        | Ser        | Asn<br>435 | Trp        | Glu        | Ala        | Gly        | Asn<br>440 | Thr        | Phe        | Thr        | Cys        | Ser<br>445 | Val        | Leu        | His        |  |
| Glu<br>450 | Gly        | Leu        | His        | Asn        | His        | His<br>455 | Thr        | Glu        | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | His        | Ser        | Pro        |  |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |  |

<210> 188  
 <211> 1401  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

&lt;400&gt; 188

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggtt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaatg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattg 1020
aggggtcaaca cctgcagctt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaCCgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

&lt;210&gt; 189

5 &lt;211&gt; 213

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 189

10

```

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

```

```

145      150      155      160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
165      170      175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
180      185      190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195      200      205
Asn Arg Asn Glu Cys
210

```

&lt;210&gt; 190

<211> 642  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 190

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tcctcccccga gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggtcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgccca cttattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaaactgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

```

<210> 191  
<211> 235  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 191

15

```

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

```

<210> 192  
<211> 708  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20

<400> 192

```

atggattttc aagtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60
agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccccaaag acatcaatgt caagtggaaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgtt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

<210> 193  
 <211> 445  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 193

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20      25      30
Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50      55      60
Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85      90      95
Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100     105     110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115     120     125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130     135     140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145     150     155     160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165     170     175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180     185     190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195     200     205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210     215     220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225     230     235     240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
245     250     255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
260     265     270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275     280     285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
290     295     300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305     310     315     320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325     330     335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
340     345     350

```



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Met | Ile | Thr |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val | Glu | Trp | Gln | Trp | Asn | Gly | Gln |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln | Pro | Ile | Met | Asp | Thr | Asp | Gly |
|     | 385 |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn | Val | Gln | Lys | Ser | Asn | Trp | Glu |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu | Gly | Leu | His | Asn |
|     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     |     | 430 |     |     |
| His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

<210> 194  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 194

|            |            |             |            |             |             |      |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| gaagttcagc | tgcaacagtc | tggggcagac  | cttgtgcagc | caggggcctc  | agtcaagggtg | 60   |
| tcctgcacag | cttctggctt | cgacattaag  | gactactata | tacactggat  | gaaacagagg  | 120  |
| cctgaccagg | gccttgagtg | gatttgaagg  | gttgatcctg | acaatgggtga | gactgaattt  | 180  |
| gccccgaagt | tccccggcaa | ggccactttt  | acaacagaca | catcctccaa  | cacagcctac  | 240  |
| ctacaactca | gaggcctgac | atctgaggac  | actgccatct | attactgtgg  | gagagaagac  | 300  |
| tacgatggta | cctacacctg | gtttccttat  | tggggccaag | ggactctggt  | cactgtctct  | 360  |
| gcagccaaaa | cgacaccccc | atctgtctat  | ccactggccc | ctggatctgc  | tgcccaaaact | 420  |
| aactccatgg | tgaccctggg | atgcctggtc  | aagggctatt | tccctgagcc  | agtgacagtg  | 480  |
| acctggaact | ctggatccct | gtccagcggg  | gtgcacacct | tcccagctgt  | cctgcagtct  | 540  |
| gacctctaca | ctctgagcag | ctcagtgact  | gtccccctca | gcacctggcc  | cagcgagacc  | 600  |
| gtcacctgca | acgttgccca | cccggccagc  | agcaccaagg | tggacaagaa  | aattgtgccc  | 660  |
| agggattgtg | gttgtaagcc | ttgcatatgt  | acagtcccag | aagtatcatc  | tgtcttcac   | 720  |
| ttccccccaa | agcccaagga | tgtgctcacc  | attactctga | ctcctaagg   | cacgtgtgtt  | 780  |
| gtggtagaca | tcagcaagga | tgatccccgag | gtccagttca | gctggtttgt  | agatgatgtg  | 840  |
| gaggtgcaca | cagctcagac | gcaaccccgg  | gaggagcagt | tcaacagcac  | tttccgctca  | 900  |
| gtcagtgaac | ttcccatcat | gcaccaggac  | tggctcaatg | gcaaggagtt  | caaatgcagg  | 960  |
| gtcaacagtg | cagctttccc | tgcccccatc  | gagaaaacca | tctccaaaac  | caaaggcaga  | 1020 |
| ccgaaggctc | cacaggtgta | caccattcca  | cctcccaagg | agcagatggc  | caaggataaa  | 1080 |
| gtcagtctga | cctgcatgat | aacagacttc  | ttccctgaag | acattactgt  | ggagtggcag  | 1140 |
| tggaaatggg | agccagcgga | gaactacaag  | aacactcagc | ccatcatgga  | cacagatggc  | 1200 |
| tcttacttca | tctacagcaa | gctcaatgtg  | cagaagagca | actgggaggc  | aggaaatact  | 1260 |
| ttcacctgct | ctgtgttaca | tgagggcctg  | cacaaccacc | atactgagaa  | gagcctctcc  | 1320 |
| cactctcctg | gtaaatga   |             |            |             |             | 1338 |

<210> 195  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly  
 1 Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln  
 20 Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile  
 35 Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu  
 50 Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala  
 65 Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn  
 85 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile  
 100 Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro  
 115 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr  
 130 135 140

Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn  
 145 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr  
 180 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val  
 195 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val  
 210 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg  
 225 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser  
 245 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu  
 260 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro  
 275 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala  
 290 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val  
 305 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe  
 325 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
 340 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile  
 355 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys  
 370 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp  
 385 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp  
 405 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser  
 420 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly  
 435 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 196  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 196

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caagggtgcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tgggaagggt gatcctgaca atgggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttatttg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccttg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggctac gtgtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca acccggggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcaggggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggt 1200

```

```

aatggggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

<210> 197  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 197

```

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

```

<210> 198  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 198

```

gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacatttagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtag 645

```

5 <210> 199  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 199

```

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

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

```

15 <210> 200  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 200

```

atgatgtcct ctgtcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatacagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

```

<210> 201  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 201

```

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

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Gly | Ala | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Lys | Thr | Thr | Pro |
| Pro | Ser | Val | Tyr | Pro | Leu | Ala | Pro | Gly | Ser | Ala | Ala | Gln | Thr | Asn | Ser |
| Met | Val | Thr | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Thr | Val | Thr | Trp | Asn | Ser | Gly | Ser | Leu | Ser | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Asp | Leu | Tyr | Thr | Leu | Ser | Ser | Ser | Val | Thr |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Val | Pro | Ser | Ser | Thr | Trp | Pro | Ser | Glu | Thr | Val | Thr | Cys | Asn | Val | Ala |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| His | Pro | Ala | Ser | Ser | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Ile | Val | Pro | Arg | Asp |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Cys | Gly | Cys | Lys | Pro | Cys | Ile | Cys | Thr | Val | Pro | Glu | Val | Ser | Ser | Val |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Phe | Ile | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Val | Leu | Thr | Ile | Thr | Leu | Thr |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Lys | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Ile | Ser | Lys | Asp | Asp | Pro | Glu |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Val | Gln | Phe | Ser | Trp | Phe | Val | Asp | Asp | Val | Glu | Val | His | Thr | Ala | Gln |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Thr | Gln | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Ser | Val | Ser |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Glu | Leu | Pro | Ile | Met | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Phe | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Cys | Arg | Val | Asn | Ser | Ala | Ala | Phe | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Arg | Pro | Lys | Ala | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Ile | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Pro | Pro | Lys | Glu | Gln | Met | Ala | Lys | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Met |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Ile | Thr | Asp | Phe | Phe | Pro | Glu | Asp | Ile | Thr | Val | Glu | Trp | Gln | Trp | Asn |
|     |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Ala | Glu | Asn | Tyr | Lys | Asn | Thr | Gln | Pro | Ile | Met | Asp | Thr |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Asp | Gly | Ser | Tyr | Phe | Ile | Tyr | Ser | Lys | Leu | Asn | Val | Gln | Lys | Ser | Asn |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Trp | Glu | Ala | Gly | Asn | Thr | Phe | Thr | Cys | Ser | Val | Leu | His | Glu | Gly | Leu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| His | Asn | His | His | Thr | Glu | Lys | Ser | Leu | Ser | His | Ser | Pro | Gly | Lys |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

&lt;210&gt; 202

&lt;211&gt; 1344

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 202

|             |            |            |             |             |             |      |
|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| gagggtccagt | tgcaacagtc | tggacctgaa | ctaatagaagc | ctggggcttc  | agtgaagatg  | 60   |
| tcctgcaagg  | cttctggata | cacattcact | gactacaaca  | tgcactggat  | gaagcagaac  | 120  |
| caaggaaaga  | gcctagagtg | gataggagag | attaatccta  | acagtgggtg  | ttctgggttac | 180  |
| aaccagaagt  | tcaaaggcaa | ggccacattg | actgtagaca  | agtccctccag | cacagcctac  | 240  |
| atggagctcc  | gcagcctgac | atctgaggac | tctgcagtct  | attactgtgc  | aagattgggc  | 300  |
| tactatggta  | actacgagga | ctggtatttc | gatgtctggg  | gcgcagggac  | cacggtcacc  | 360  |
| gtctcctctg  | ccaaaacgac | acccccatct | gtctatccac  | tggtcccctgg | atctgctgcc  | 420  |
| caaactaact  | ccatggtgac | cctgggatgc | ctggtcaagg  | gctattttccc | tgagccagtg  | 480  |
| acagtgacct  | ggaactctgg | atccctgtcc | agcgggtgtgc | acaccttccc  | agctgtcctg  | 540  |
| cagtctgacc  | tctacactct | gagcagctca | gtgactgtcc  | cctccagcac  | ctggcccagc  | 600  |
| gagaccgtca  | cctgcaacgt | tgcccacccg | gccagcagca  | ccaagggtgga | caagaaaatt  | 660  |
| gtgcccaggg  | attgtgggtg | taagccttgc | atatgtacag  | tcccagaagt  | atcatctgtc  | 720  |
| ttcatcttcc  | ccccaaagcc | caaggatgtg | ctcaccatta  | ctctgactcc  | taaggtcacg  | 780  |
| tgtgttggtg  | tagacatcag | caaggatgat | cccagggtcc  | agttcagctg  | gtttgtagat  | 840  |
| gatgtggagg  | tgcacacagc | tcagacgcaa | ccccgggagg  | agcagttcaa  | cagcactttc  | 900  |
| cgctcagtca  | gtgaacttcc | catcatgcac | caggactggc  | tcaatggcaa  | ggagttcaaa  | 960  |
| tgcaagggtca | acagtgcagc | tttccctgcc | cccacgcaga  | aaaccatctc  | caaaacccaa  | 1020 |
| ggcagaccga  | aggctccaca | ggtgtacacc | attccacctc  | ccaaggagca  | gatggccaag  | 1080 |

|            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gataaagtca | gtctgacctg | catgataaca | gactttcttc | ctgaagacat | tactgtggag | 1140 |
| tggcagtggg | atgggcagcc | agcggagaac | tacaagaaca | ctcagcccat | catggacaca | 1200 |
| gatggctctt | acttcatcta | cagcaagctc | aatgtgcaga | agagcaactg | ggaggcagga | 1260 |
| aatactttca | cctgctctgt | gttacatgag | ggcctgcaca | accaccatac | tgagaagagc | 1320 |
| ctctcccact | ctcctggtaa | atga       |            |            |            | 1344 |

<210> 203  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 203

5

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ser Gly  
1 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys  
20 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu  
50 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn  
65 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
85 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
100 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr  
115 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys  
130 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln  
145 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro  
165 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val  
180 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser  
195 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys  
210 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val  
225 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val  
245 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile  
260 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp  
275 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His  
290 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
305 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu  
340 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr  
355 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu  
370 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp  
385 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile  
405 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln  
420 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His  
435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro  
450 Gly Lys  
465

<210> 204  
<211> 1401  
<212> ADN  
<213> Mus musculus



<400> 204

```

atgggatgga gctggacatt tctcttcctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
gtccagtggc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgcac 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttataa gccttgata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc 1020
agggtcacaa gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcactctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a

```

5 <210> 205  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 205

```

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

```

<210> 206

<211> 645  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 206

```

cagattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccccaaa acatcaatgt caagtggaa attgatggca gtgaacgaca aaatggcgct 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

```

<210> 207  
<211> 237  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 207

15

```

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

```

<210> 208  
<211> 711  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20

<400> 208

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc 60

|             |             |            |            |             |            |     |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| agaggacaga  | ttgtttctcac | ccagtctcca | gcaatcatgt | ctgcatctcc  | aggggagaag | 120 |
| gtcaccatga  | cctgcagggc  | cagctcaagt | gtaacttcca | gttacttgaa  | ctggtaccag | 180 |
| cagaagccag  | gatcttcccc  | caaactctgg | atttatagca | catccaacct  | ggcttcagga | 240 |
| gtcccagctc  | gcttcagtgg  | cagtgggtct | gggacctctt | actctctcac  | aatcagcagt | 300 |
| gtggaggctg  | aggatgctgc  | cacttattac | tgccagcagt | atgatttttt  | cccatcgacg | 360 |
| ttcgggtggag | gcaccaagct  | ggaaatcaag | cgggctgatg | ctgcaccaac  | tgtatccatc | 420 |
| ttcccaccat  | ccagtgaagc  | gttaacatct | ggaggcgcct | cagtcgtgtg  | cttcttgaac | 480 |
| aactttctacc | ccaaagacat  | caatgtcaag | tggaagattg | atggcagtga  | acgacaaaat | 540 |
| ggcgtcctga  | acagttggac  | tgatcaggac | agcaaagaca | gcacctacag  | catgagcagc | 600 |
| accctcacgt  | tgaccaagga  | cgagtatgaa | cgacataaca | gctataacctg | tgaggccact | 660 |
| cacaagacat  | caacttcacc  | catcgtcaag | agcttcaaca | ggaatgagtg  | t          | 711 |

<210> 209

<211> 445

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 209

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Gln<br>5   | Gln        | Ser        | Gly        | Pro        | Glu<br>10  | Leu        | Val        | Lys        | Pro        | Gly<br>15  | Ala        |
| Ser        | Val        | Lys        | Met<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Tyr        | Thr        | Phe        | Thr<br>30  | Asp        | Tyr        |
| Tyr        | Met        | Asn<br>35  | Trp        | Val        | Lys        | Gln        | Ser<br>40  | His        | Gly        | Glu        | Ser        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Ile        |
| Gly        | Asp<br>50  | Ile        | Asn        | Pro        | Tyr        | Asn<br>55  | Asp        | Asp        | Thr        | Thr        | Tyr<br>60  | Asn        | His        | Lys        | Phe        |
| Lys<br>65  | Gly        | Lys        | Ala        | Thr        | Leu<br>70  | Thr        | Val        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser        | Asn        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | Gln        | Leu        | Asn<br>85  | Ser        | Leu        | Thr        | Ser        | Glu        | Asp<br>90  | Ser        | Ala        | Val        | Tyr        | Tyr<br>95  | Cys        |
| Ala        | Arg        | Glu        | Thr<br>100 | Ala        | Val        | Ile        | Thr        | Thr<br>105 | Asn        | Ala        | Met        | Asp        | Tyr<br>110 | Trp        | Gly        |
| Gln        | Gly        | Thr<br>115 | Ser        | Val        | Thr        | Val        | Ser<br>120 | Ser        | Ala        | Lys        | Thr        | Thr<br>125 | Pro        | Pro        | Ser        |
| Val        | Tyr<br>130 | Pro        | Leu        | Ala        | Pro        | Gly<br>135 | Ser        | Ala        | Ala        | Gln        | Thr<br>140 | Asn        | Ser        | Met        | Val        |
| Thr<br>145 | Leu        | Gly        | Cys        | Leu        | Val<br>150 | Lys        | Gly        | Tyr        | Phe        | Pro<br>155 | Glu        | Pro        | Val        | Thr        | Val<br>160 |
| Thr        | Trp        | Asn        | Ser        | Gly<br>165 | Ser        | Leu        | Ser        | Ser        | Gly<br>170 | Val        | His        | Thr        | Phe        | Pro<br>175 | Ala        |
| Val        | Leu        | Gln        | Ser<br>180 | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr        | Leu<br>185 | Ser        | Ser        | Ser        | Val        | Thr<br>190 | Val        | Pro        |
| Ser        | Ser        | Thr<br>195 | Trp        | Pro        | Ser        | Glu        | Thr<br>200 | Val        | Thr        | Cys        | Asn        | Val<br>205 | Ala        | His        | Pro        |
| Ala        | Ser<br>210 | Ser        | Thr        | Lys        | Val        | Asp<br>215 | Lys        | Lys        | Ile        | Val        | Pro<br>220 | Arg        | Asp        | Cys        | Gly        |
| Cys<br>225 | Lys        | Pro        | Cys        | Ile        | Cys<br>230 | Thr        | Val        | Pro        | Glu        | Val        | Ser        | Ser        | Val        | Phe        | Ile<br>240 |
| Phe        | Pro        | Pro        | Lys        | Pro<br>245 | Lys        | Asp        | Val        | Leu        | Thr<br>250 | Ile        | Thr        | Leu        | Thr        | Pro<br>255 | Lys        |
| Val        | Thr        | Cys        | Val<br>260 | Val        | Val        | Asp        | Ile        | Ser<br>265 | Lys        | Asp        | Asp        | Pro        | Glu<br>270 | Val        | Gln        |
| Phe        | Ser        | Trp<br>275 | Phe        | Val        | Asp        | Asp        | Val<br>280 | Glu        | Val        | His        | Thr        | Ala<br>285 | Gln        | Thr        | Gln        |
| Pro        | Arg<br>290 | Glu        | Gln        | Phe        | Asn<br>295 | Ser        | Thr        | Phe        | Arg        | Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu        |            |
| Pro<br>305 | Ile        | Met        | His        | Gln        | Asp<br>310 | Trp        | Leu        | Asn        | Gly        | Lys<br>315 | Glu        | Phe        | Lys        | Cys        | Arg<br>320 |
| Val        | Asn        | Ser        | Ala        | Ala<br>325 | Phe        | Pro        | Ala        | Pro        | Ile<br>330 | Glu        | Lys        | Thr        | Ile        | Ser<br>335 | Lys        |
| Thr        | Lys        | Gly        | Arg<br>340 | Pro        | Lys        | Ala        | Pro        | Gln<br>345 | Val        | Tyr        | Thr        | Ile        | Pro<br>350 | Pro        | Pro        |
| Lys        | Glu        | Gln        | Met<br>355 | Ala        | Lys        | Asp        | Lys<br>360 | Val        | Ser        | Leu        | Thr        | Cys<br>365 | Met        | Ile        | Thr        |
| Asp        | Phe<br>370 | Phe        | Pro        | Glu        | Asp        | Ile<br>375 | Thr        | Val        | Glu        | Trp        | Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln        |
| Pro<br>385 | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr        | Lys<br>390 | Asn        | Thr        | Gln        | Pro        | Ile<br>395 | Met        | Asp        | Thr        | Asp        | Gly<br>400 |
|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| Ser        | Tyr        | Phe        | Ile        | Tyr<br>405 | Ser        | Lys        | Leu        | Asn<br>410 | Val        | Gln        | Lys        | Ser        | Asn        | Trp<br>415 | Glu        |
| Ala        | Gly        | Asn        | Thr<br>420 | Phe        | Thr        | Cys        | Ser        | Val<br>425 | Leu        | His        | Glu        | Gly        | Leu<br>430 | His        | Asn        |
| His        | His        | Thr<br>435 | Glu        | Lys        | Ser        | Leu        | Ser<br>440 | His        | Ser        | Pro        | Gly        | Lys<br>445 |            |            |            |

<210> 210  
 <211> 1335  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 210

```

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctccagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcaccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctccaaaggt cactgtgtgt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcagtat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggagggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaa 1335

```

<210> 211  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 211

```

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

```

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

<210> 212  
 <211> 1392  
 5 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 212

|            |            |             |            |             |             |      |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| atgggatgga | actggatcct | tctcttcctc  | ttgtcaggaa | ctgcagggtgt | ctactctgag  | 60   |
| gtccagctgc | aacaatctgg | acctgagctg  | gtgaagcctg | gggcttcagt  | gaagatgtcc  | 120  |
| tgtaaggctt | ctggatacac | attcactgac  | tactacatga | actgggtgaa  | gcagagccat  | 180  |
| ggagagagcc | ttgagtggat | tggagatatt  | aatccttaca | acgatgatac  | tacctacaac  | 240  |
| cacaagttca | agggcaaggc | cacattgact  | tagacaaaat | cctccaacac  | agcctacatg  | 300  |
| cagctcaaca | gcctgacatc | tgaggactct  | gcagtctatt | actgtgcaag  | agagacggcc  | 360  |
| gttattacta | cgaatgctat | ggactactgg  | ggtaaggaa  | cctcagtcac  | cgtctcctca  | 420  |
| gccaaaacga | cacccccatc | tgtctatcca  | ctggcccctg | gatctgctgc  | ccaaactaac  | 480  |
| tccatggtga | ccctgggatg | cctgggtcaag | ggctatttcc | ctgagccagt  | gacagtgacc  | 540  |
| tggaactctg | gatccctgtc | cagcgggtgtg | cacaccttcc | cagctgtcct  | gcagtctgac  | 600  |
| ctctacactc | tgagcagctc | agtgactgtc  | ccctccagca | cctggcccag  | cgagaccgtc  | 660  |
| acctgcaacg | ttgcccaccc | ggccagcagc  | accaagggtg | acaagaaaat  | tgtgcccagg  | 720  |
| gattgtggtt | gtaagccttg | catatgtaca  | gtcccagaag | tatcatctgt  | cttcatcttc  | 780  |
| cccccaaagc | ccaaggatgt | gtcaccatt   | actctgactc | ctaagggtcac | gtgtgtgtgtg | 840  |
| gtagacatca | gcaaggatga | tcccagagtc  | cagttcagct | ggttttaga   | tgatgtggag  | 900  |
| gtgcacacag | ctcagacgca | accccgaggag | gagcagttca | acagcacttt  | ccgctcagtc  | 960  |
| agtgaacttc | ccatcatgca | ccaggactgg  | ctcaatggca | aggagttcaa  | atgcagggtc  | 1020 |
| aacagtgcag | ctttccctgc | ccccatcgag  | aaaacctct  | ccaaaaccaa  | aggcagaccg  | 1080 |
| aaggctccac | aggtgtacac | cattccacct  | ccaaggagc  | agatggccaa  | ggataaagtc  | 1140 |
| agtctgacct | gcatgataac | agacttcttc  | cctgaagaca | ttactgtgga  | gtggcagtg   | 1200 |
| aatgggcagc | cagcggagaa | ctacaagaac  | attcagccca | tcatggacac  | agatggctct  | 1260 |
| tacttcatct | acagcaagct | caatgtgcag  | aagagcaact | gggaggcagg  | aaatactttc  | 1320 |
| acctgctctg | tgttacatga | gggcctgcac  | aaccaccata | ctgagaagag  | cctctcccac  | 1380 |
| tctctgtgta | aa         |             |            |             |             | 1392 |

<210> 213  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 213

10

```

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

<210> 214  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 214

20

```

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgcca caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
    
```

<210> 215  
 <211> 237  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 215

5

```

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

```

<210> 216

<211> 711

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 216

15

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtagaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcatcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattc cgcatacagga 240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctggtgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

```

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25



&lt;400&gt; 217

```

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

          35          40          45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115      120      125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130      135      140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145      150      155      160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165      170      175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180      185      190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195      200      205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210      215      220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225      230      235      240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245      250      255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260      265      270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275      280      285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290      295      300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305      310      315      320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325      330      335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340      345      350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355      360      365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370      375      380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Leu Asp Ser
385      390      395      400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405      410      415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420      425      430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435      440      445

```

5

&lt;210&gt; 218

&lt;211&gt; 1341

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

10

&lt;220&gt;

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 218

```
gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaagggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccaactgt taccgtctct 360
```

```
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cgccctggg ctgcctgggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341
```

5

<210> 219

<211> 466

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 219

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Met<br>1   | Asp        | Trp        | Thr        | Trp<br>5   | Arg        | Ile        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Val        | Ala        | Ala        | Ala        | Thr<br>15  | Gly        |
| Ala        | His        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Val        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Ala        | Glu        | Val<br>30  | Lys        | Lys        |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Val        | Ser<br>40  | Cys        | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Tyr        | Thr        | Phe        |
| Thr        | Asp<br>50  | Tyr        | Tyr        | Met        | Asn<br>55  | Trp        | Val        | Arg        | Gln        | Ala        | Pro<br>60  | Gly        | Gln        | Arg        | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Met        | Gly        | Asp        | Ile<br>70  | Asn        | Pro        | Tyr        | Asn<br>75  | Asp        | Thr        | Thr        | Tyr        | Asn<br>80  |            |
| His        | Lys        | Phe        | Lys        | Gly<br>85  | Arg        | Val        | Thr        | Ile        | Thr<br>90  | Arg        | Asp        | Thr        | Ser        | Ala<br>95  | Ser        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Ser        | Ser        | Leu<br>105 | Arg        | Ser        | Glu        | Asp        | Thr<br>110 | Ala        | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Glu        | Thr        | Ala<br>120 | Val        | Ile        | Thr        | Thr        | Asn<br>125 | Ala        | Met        | Asp        |
| Tyr        | Trp<br>130 | Gly        | Gln        | Gly        | Thr        | Thr<br>135 | Val        | Thr        | Val        | Ser        | Ser<br>140 | Ala        | Ser        | Thr        | Lys        |
| Gly<br>145 | Pro        | Ser        | Val        | Phe        | Pro<br>150 | Leu        | Ala        | Pro        | Cys        | Ser<br>155 | Arg        | Ser        | Thr        | Ser        | Glu<br>160 |
| Ser        | Thr        | Ala        | Ala        | Leu<br>165 | Gly        | Cys        | Leu        | Val        | Lys<br>170 | Asp        | Tyr        | Phe        | Pro        | Glu<br>175 | Pro        |
| Val        | Thr        | Val        | Ser<br>180 | Trp        | Asn        | Ser        | Gly        | Ala<br>185 | Leu        | Thr        | Ser        | Gly        | Val<br>190 | His        | Thr        |
| Phe        | Pro        | Ala<br>195 | Val        | Leu        | Gln        | Ser        | Ser        | Gly        | Leu        | Tyr        | Ser        | Leu<br>205 | Ser        | Ser        | Val        |
| Val        | Thr<br>210 | Val        | Pro        | Ser        | Ser        | Asn<br>215 | Phe        | Gly        | Thr        | Gln        | Thr<br>220 | Tyr        | Thr        | Cys        | Asn        |
| Val<br>225 | Asp        | His        | Lys        | Pro        | Ser<br>230 | Asn        | Thr        | Lys        | Val        | Asp<br>235 | Lys        | Thr        | Val        | Glu        | Arg<br>240 |
| Lys        | Cys        | Cys        | Val        | Glu<br>245 | Cys        | Pro        | Pro        | Cys        | Pro<br>250 | Ala        | Pro        | Pro        | Val        | Ala<br>255 | Gly        |
| Pro        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Leu        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Thr        | Leu<br>270 | Met        | Ile        |
| Ser        | Arg        | Thr<br>275 | Pro        | Glu        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Val<br>285 | Ser        | His        | Glu        |
| Asp        | Pro<br>290 | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Asn<br>295 | Trp        | Tyr        | Val        | Asp        | Gly<br>300 | Val        | Glu        | Val        | His        |
| Asn<br>305 | Ala        | Lys        | Thr        | Lys        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>320 |
| Val        | Val        | Ser        | Val        | Leu        | Thr        | Val        | Val        | His        | Gln        | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly        | Lys        |

|            |            |            |            |     |            |            |            |     |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|-----|------------|------------|------------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu        | Tyr        | Lys        | Cys<br>340 | Lys | Val        | Ser        | Asn<br>345 | Lys | Gly<br>360 | Leu        | Pro        | Ala        | Pro<br>350 | Ile        | Glu        |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Gln | Pro        | Arg        | Glu        | Pro<br>365 | Gln        | Val        | Tyr        |
| Thr        | Leu<br>370 | Pro        | Pro        | Ser | Arg        | Glu        | Met        | Thr | Lys        | Asn<br>380 | Gln        | Val        | Ser        | Leu        |            |
| Thr<br>385 | Cys        | Leu        | Val        | Lys | Gly<br>390 | Phe        | Tyr        | Pro | Ser        | Asp<br>395 | Ile        | Ala        | Val        | Glu        | Trp<br>400 |
| Glu        | Ser        | Asn        | Gly        | Gln | Pro        | Glu        | Asn        | Asn | Tyr<br>410 | Lys        | Thr        | Thr        | Pro        | Pro<br>415 | Met        |
| Leu        | Asp        | Ser        | Asp<br>420 | Gly | Ser        | Phe        | Phe        | Leu | Tyr<br>425 | Ser        | Lys        | Leu        | Thr<br>430 | Val        | Asp        |
| Lys        | Ser        | Arg<br>435 | Trp        | Gln | Gln        | Gly        | Asn<br>440 | Val | Phe        | Ser        | Cys        | Ser<br>445 | Val        | Met        | His        |
| Glu        | Ala<br>450 | Leu        | His        | Asn | His        | Tyr<br>455 | Thr        | Gln | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | Leu        | Ser        | Pro        |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |     |            |            |            |     |            |            |            |            |            |            |            |

&lt;210&gt; 220

&lt;211&gt; 1398

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 220

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaagggttagt 120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct 180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatatg 300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aagggtctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccctctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccattgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tccctgtctc cgggtaaa

```

<210> 221

<211> 215

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 221

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
          20          25          30

```

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

<210> 222

<211> 645

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 222

|             |            |            |             |            |             |     |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-----|
| gacatccaga  | tgacccagtc | tccatcctcc | ctctcagcat  | ccgtaggcga | tagagttaca  | 60  |
| ataacatgca  | gcgtatcatc | aactatatca | tcaaatacatc | ttcattgggt | ccaacagaaa  | 120 |
| cccggcaaaag | cacctaaatc | acttatatac | ggcacatcaa  | atctcgcatc | aggcggttcc  | 180 |
| tcaagatttt  | caggctctgg | ctcaggcacc | gactttactc  | ttacaatatc | ctccctccaa  | 240 |
| cccgaagact  | tcgcaaccta | ttactgtcaa | caatgggtcct | catatccact | cacatttggc  | 300 |
| ggcggcacaa  | aagtagaaat | taaacgtacg | gtggctgcac  | catctgtctt | catcttcccg  | 360 |
| ccatctgatg  | agcagttgaa | atctggaact | gcctctgttg  | tgtgcctgct | gaataaacttc | 420 |
| tatcccagag  | aggccaaagt | acagtggaag | gtggataacg  | ccctccaatc | gggtaactcc  | 480 |
| caggagagtg  | tcacagagca | ggacagcaag | gacagcacct  | acagcctcag | cagcaccctg  | 540 |
| acgctgagca  | aagcagacta | cgagaaacac | aaagtctacg  | cctgcgaagt | cacccatcag  | 600 |
| ggcctgagct  | cgcccgtcac | aaagagcttc | aacaggggag  | agtgt      |             | 645 |

<210> 223

<211> 237

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20

<400> 223

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

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln  
 100 105 110  
 Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu  
 115 120 125  
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser  
 130 135 140  
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn  
 145 150 155 160  
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala  
 165 170 175  
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys  
 180 185 190  
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp  
 195 200 205  
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu  
 210 215 220  
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 224  
 <211> 711  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 224

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg ggggtcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120  
 gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa 180  
 cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactc cgcacaggc 240  
 gttccrtcaa gattttcagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300  
 ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360  
 tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420  
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480  
 aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tgggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540  
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600  
 accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660  
 catcaggggc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 225  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 225

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe  
 20 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 80 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe  
 100 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 115 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 165 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 180 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
 195 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
 210 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 225 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 290 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 Pro Gly Lys  
 450

&lt;210&gt; 226

&lt;211&gt; 1353

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 226

```

gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  ctctgactt  caacattaaa  gacttctatc  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gattggaagg  attgatcctg  agaatgggtg  tactttatat  180
gacccgaagt  tccaggacaa  ggtcaccatg  accacagaca  cgtccaccag  cacagcctac  240
atggagctga  ggagcctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaggcg  300
gattatttcc  acgatggtag  ctctactgg  tacttcgatg  tctggggccg  tggcaccctg  360
gtcaccgtct  ctagtgcctc  caccaagggc  ccatcggtct  tccccctggc  gccctgctcc  420
aggagcacct  ccgagagcac  agcggccctg  ggctgcctgg  tcaaggacta  cttccccgaa  480
ccggtgacgg  tgtcgtggaa  ctgaggcgct  ctgaccagcg  gcgtgcacac  cttcccagct  540
gtcctacagt  cctcaggact  ctactccctc  agcagcgtgg  tgaccgtgcc  ctccagcaac  600
ttcggcaccc  agacctacac  ctgcaacgta  gatcacaagc  ccagcaacac  caaggtggac  660
aagacagttg  agcgcaaattg  ttgtgtcgag  tgcccaccgt  gcccagcacc  acctgtggca  720
ggaccgtcag  tcttctctct  ccccccaaaa  cccaaggaca  ccctcatgat  ctcccgacc  780
cctgaggtca  cgtgcgtggt  ggtggacgtg  agccacgaag  accccgaggt  ccagttcaac  840
tggtacgtgg  acggcgtgga  ggtgcataat  gccaaagaca  agccacggga  ggagcagttc  900
aacagcacgt  tccgtgtggt  cagcgtcctc  accgttgtgc  accaggactg  gctgaacggc  960

aaggagtaca  agtgcaagggt  ctccaacaaa  ggctccccag  ccccatcga  gaaaaccatc  1020
tccaaaacca  aagggcagcc  ccgagaacca  caggtgtaca  ccctgcccc  atcccgggag  1080
gagatgacca  agaaccaggt  cagcctgacc  tgcctggtca  aaggcttcta  cccagcgac  1140
atcgccgtgg  agtgggagag  caatgggcag  ccggagaaca  actacaagac  cacacctccc  1200
atgctggact  ccgacggctc  cttcttcctc  tacagcaagc  tcaccgtgga  caagagcagg  1260
tggcagcagg  ggaacgtctt  ctcatgctcc  gtgatgcatg  aggctctgca  caaccactac  1320
acgcagaaga  gcctctccct  gtctccgggt  aaa  1353

```

- 5 <210> 227
- <211> 470
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
- <400> 227



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asp | Trp | Thr | Trp | Arg | Ile | Leu | Phe | Leu | Val | Ala | Ala | Ala | Thr | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ala | His | Ser | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Pro | Gly | Ala | Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Asp | Phe | Asn | Ile |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Lys | Asp | Phe | Tyr | Leu | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Glu | Trp | Ile | Gly | Arg | Ile | Asp | Pro | Glu | Asn | Gly | Asp | Thr | Leu | Tyr | Asp |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Pro | Lys | Phe | Gln | Asp | Lys | Val | Thr | Met | Thr | Thr | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Thr | Ala | Tyr | Met | Glu | Leu | Arg | Ser | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | Glu | Ala | Asp | Tyr | Phe | His | Asp | Gly | Thr | Ser | Tyr |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Trp | Tyr | Phe | Asp | Val | Trp | Gly | Arg | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Thr | Val | Glu | Arg | Lys | Cys | Cys | Val | Glu | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Ser | Thr | Phe | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn |     |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |
| Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |
| Thr | Pro | Pro | Met | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |
| Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 228  
 <211> 1410  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 228

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaagggtctc 120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccc 180
ggacaagggc ttgagtggat tggaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctgggtc 420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaaccg 540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcaccacga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaattgtt tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc 840
gaggtcacgt gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

```

<210> 229

<211> 213

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 229

```

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

```

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

<210> 230  
<211> 639  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 230

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccagg 120  
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggt cccatcaagg 180  
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240  
gattttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggcggagg 300  
accaagggtg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360  
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420  
agagaggcca aagtacagt gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480  
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540  
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600  
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 231  
<211> 235  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 231

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 232  
 <211> 705  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 232

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggtctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagttgac ccagctctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120  
 gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180  
 ccagggaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggtcca 240  
 tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300  
 cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cactgtcgtt catcttccc 420  
 ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 480  
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 540  
 tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactc 600  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 660  
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 705  
 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt

<210> 233  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 233

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

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

<210> 234

<211> 1341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

10

<400> 234

```

gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctggatt  cgacattaag  gactactata  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gatcggaagg  gttgatcctg  acaatgggtg  gactgaattt  180
gccccgaagt  tcccgggcaa  ggtcaccatg  accacagaca  cgtccatcag  cacagcctac  240
atggagctga  gcaggctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaagac  300
tacgatggta  cctacacctg  gtttccttat  tggggccaag  ggactctggt  caccgtctct  360
agtgcctcca  ccaagggcc  atcggctctc  cccctggcgc  cctgctccag  gagcacctcc  420
gagagcacag  cggccctggg  ctgcctgggt  aaggactact  tccccgaacc  ggtgacgggtg  480
tcgtggaact  caggcgctct  gaccagcggc  gtgcacacct  tcccagctgt  cctacagtcc  540
tcaggactct  actccctcag  cagcgtgggt  accgtgccct  ccagcaactt  cggcaccacg  600
acctacacct  gcaacgtaga  tcacaagccc  agcaacacca  aggtggacaa  gacagttgag  660
cgcaaatggt  gtgtcagtg  cccaccgtgc  ccagcaccac  ctgtggcagg  accgtcagtc  720
ttcctcttcc  ccccaaaacc  caaggacacc  ctcgatgatc  cccggacccc  tgaggtcacg  780
tgctgtgggtg  tggacgtgag  ccacgaagac  cccgaggtcc  agttcaactg  gtacgtggac  840
ggcgtggagg  tgcataatgc  caagacaaag  ccacgggagg  agcagttcaa  cagcacgttc  900
cgtgtggtca  gcgtcctcac  cgttgtgcac  caggactggc  tgaacggcaa  ggagtacaag  960
tgcaaggctc  ccaacaaagg  cctcccagcc  cccatcgaga  aaaccatctc  caaaacaaaa  1020
gggcagcccc  gagaaccaca  ggtgtacacc  ctgcccccat  cccgggagga  gatgaccaag  1080
aaccagggtc  gcctgacctg  cctgggtcaaa  ggcttctacc  ccagcgacat  cgccgtggag  1140
tgggagagca  atgggcagcc  ggagaacaac  tacaagacca  cacctcccat  gctggactcc  1200
gacggctcct  tcttctctta  cagcaagctc  accgtggaca  agagcagggt  gcagcagggg  1260
aacgtcttct  catgctccgt  gatgcatgag  gctctgcaca  accactacac  gcagaagagc  1320
ctctccctgt  ctccgggtaa  a  1341

```

5 <210> 235  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 235

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Met<br>1   | Asp        | Trp        | Thr        | Trp<br>5   | Arg        | Ile        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Val        | Ala        | Ala        | Ala        | Thr<br>15  | Gly        |
| Ala        | His        | Ser        | Glu<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Val        | Gln<br>25  | Ser        | Gly        | Ala        | Glu        | Val<br>30  | Lys        | Lys        |
| Pro        | Gly        | Ala<br>35  | Ser        | Val        | Lys        | Val        | Ser<br>40  | Cys        | Lys        | Ala        | Ser        | Gly<br>45  | Phe        | Asp        | Ile        |
| Lys        | Asp<br>50  | Tyr        | Tyr        | Ile        | His        | Trp<br>55  | Val        | Arg        | Gln        | Ala        | Pro<br>60  | Gly        | Gln        | Gly        | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Arg        | Val<br>70  | Asp        | Pro        | Asp        | Asn        | Gly<br>75  | Glu        | Thr        | Glu        | Phe        | Ala<br>80  |
| Pro        | Lys        | Phe        | Pro        | Gly<br>85  | Lys        | Val        | Thr        | Met        | Thr<br>90  | Thr        | Asp        | Thr        | Ser        | Ile<br>95  | Ser        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | Glu        | Leu        | Ser        | Arg        | Leu<br>105 | Arg        | Ser        | Asp        | Asp        | Thr<br>110 | Ala        | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Glu        | Asp        | Tyr<br>120 | Asp        | Gly        | Thr        | Tyr        | Thr<br>125 | Trp        | Phe        | Pro        |
| Tyr        | Trp<br>130 | Gly        | Gln        | Gly        | Thr        | Leu<br>135 | Val        | Thr        | Val        | Ser        | Ser<br>140 | Ala        | Ser        | Thr        | Lys        |
| Gly<br>145 | Pro        | Ser        | Val        | Phe        | Pro<br>150 | Leu        | Ala        | Pro        | Cys        | Ser<br>155 | Arg        | Ser        | Thr        | Ser        | Glu<br>160 |
| Ser        | Thr        | Ala        | Ala        | Leu<br>165 | Gly        | Cys        | Leu        | Val        | Lys<br>170 | Asp        | Tyr        | Phe        | Pro        | Glu<br>175 | Pro        |
| Val        | Thr        | Val        | Ser<br>180 | Trp        | Asn        | Ser        | Gly        | Ala<br>185 | Leu        | Thr        | Ser        | Gly        | Val<br>190 | His        | Thr        |
| Phe        | Pro        | Ala<br>195 | Val        | Leu        | Gln        | Ser        | Ser<br>200 | Gly        | Leu        | Tyr        | Ser        | Leu<br>205 | Ser        | Ser        | Val        |
| Val        | Thr<br>210 | Val        | Pro        | Ser        | Ser        | Asn<br>215 | Phe        | Gly        | Thr        | Gln        | Thr<br>220 | Tyr        | Thr        | Cys        | Asn        |
| Val        | Asp<br>225 | His        | Lys        | Pro        | Ser<br>230 | Asn        | Thr        | Lys        | Val        | Asp<br>235 | Lys        | Thr        | Val        | Glu        | Arg<br>240 |
| Lys        | Cys        | Cys        | Val<br>245 | Glu        | Cys        | Pro        | Pro        | Cys        | Pro        | Ala<br>250 | Pro        | Pro        | Val        | Ala<br>255 | Gly        |
| Pro        | Ser        | Val        | Phe<br>260 | Leu        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>265 | Pro        | Lys        | Asp        | Thr        | Leu<br>270 | Met        | Ile        |
| Ser        | Arg        | Thr<br>275 | Pro        | Glu        | Val        | Thr        | Cys<br>280 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Val<br>285 | Ser        | His        | Glu        |
| Asp        | Pro<br>290 | Glu        | Val        | Gln        | Phe        | Asn<br>295 | Trp        | Tyr        | Val        | Asp        | Gly<br>300 | Val        | Glu        | Val        | His        |
| Asn<br>305 | Ala        | Lys        | Thr        | Lys        | Pro<br>310 | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>315 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>320 |
| Val        | Val        | Ser        | Val<br>325 | Leu        | Thr        | Val        | Val        | His        | Gln<br>330 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly<br>335 | Lys        |
| Glu        | Tyr        | Lys        | Cys<br>340 | Lys        | Val        | Ser        | Asn        | Lys<br>345 | Gly        | Leu        | Pro        | Ala        | Pro<br>350 | Ile        | Glu        |
| Lys        | Thr        | Ile<br>355 | Ser        | Lys        | Thr        | Lys        | Gly<br>360 | Gln        | Pro        | Arg        | Glu        | Pro<br>365 | Gln        | Val        | Tyr        |
| Thr        | Leu<br>370 | Pro        | Pro        | Ser        | Arg        | Glu<br>375 | Glu        | Met        | Thr        | Lys        | Asn<br>380 | Gln        | Val        | Ser        | Leu        |
| Thr<br>385 | Cys        | Leu        | Val        | Lys        | Gly<br>390 | Phe        | Tyr        | Pro        | Ser        | Asp<br>395 | Ile        | Ala        | Val        | Glu        | Trp<br>400 |
| Glu        | Ser        | Asn        | Gly        | Gln<br>405 | Pro        | Glu        | Asn        | Asn        | Tyr<br>410 | Lys        | Thr        | Thr        | Pro        | Pro<br>415 | Met        |
| Leu        | Asp        | Ser        | Asp<br>420 | Gly        | Ser        | Phe        | Phe        | Leu<br>425 | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu        | Thr<br>430 | Val        | Asp        |
| Lys        | Ser        | Arg<br>435 | Trp        | Gln        | Gln        | Gly        | Asn<br>440 | Val        | Phe        | Ser        | Cys        | Ser<br>445 | Val        | Met        | His        |
| Glu        | Ala<br>450 | Leu        | His        | Asn        | His        | Tyr<br>455 | Thr        | Gln        | Lys        | Ser        | Leu<br>460 | Ser        | Leu        | Ser        | Pro        |
| Gly<br>465 | Lys        |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

<210> 236

<211> 1398

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctc 120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat cgggaagggt gatcctgaca atgggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaagggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttatttg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cactcccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcggt cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttggt tcgagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaaagcca cgggaggagc agttcaacag cagttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaagg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
gtcttctcat tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcaggggaac 1320
tccctgtctc cgggtaaa gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

```

5 <210> 237  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

15 <210> 238  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 238

Gln Gln Trp Thr Thr Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 239  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 239

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

30 <210> 240  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 240



Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser  
1 5

5  
<210> 241  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr  
1 5

10  
  
15  
<210> 242  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala  
1 5 10

20  
  
25  
<210> 243  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr  
1 5

30  
  
35  
<210> 244  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

40  
  
45  
<210> 245  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 245

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

50  
  
<210> 246  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 246

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

<210> 247  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

<210> 248  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 248

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

<210> 249  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 249

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

<210> 250  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 250

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

<210> 251  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 251

Asp Tyr Asn Met His  
1 5

<210> 252  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 252

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

<210> 253  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 253

Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

<210> 254  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 254

Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

<210> 255  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 255

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

<210> 256  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 256

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

<210> 257  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 257

Asp Tyr Asn Met His  
 1 5

<210> 258  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 258

**Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys**  
**1 5 10 15**  
**Gly**

5 <210> 259  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 259

**Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val**  
**1 5 10**

15 <210> 260  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 260

**Asp Tyr Asn Met His**  
**1 5**

25 <210> 261  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 261

**Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys**  
**1 5 10 15**  
**Gly**

30 <210> 262  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 262

**Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val**  
**1 5 10**

40 <210> 263  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 263

**Asp Tyr Asn Met His**  
**1 5**

50 <210> 264  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 264

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

5

<210> 265  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 265

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

15

<210> 266  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His  
1 5

25

<210> 267  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

30

<400> 267

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

35

<210> 268  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 268

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr  
1 5 10

40

<210> 269  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

45

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His  
1 5

50

<210> 270  
<211> 17  
<212> PRT

# ES 2 620 684 T3

<213> Mus musculus

<400> 270

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

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 271

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

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 272

Asp Tyr Tyr Met His

1

5

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 273

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

<210> 274

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr  
1 5 10

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 275

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His  
1 5 10

5 <210> 276  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 276

10 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

15 <210> 277  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 277

20 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr  
1 5 .

25 <210> 278  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 278

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

30 <210> 279  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
35 <400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

40 <210> 280  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
45 <400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

50 <210> 281  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 281

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His  
1 5 10

5 <210> 282  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

10 <210> 283  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
15 <400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr  
1 5

20 <210> 284  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
25 <400> 284

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

30 <210> 285  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
35 <400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

40 <210> 286  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr  
1 5

45 <210> 287  
<211> 5  
<212> PRT  
50 <213> Mus musculus  
<400> 287

Asp Tyr Phe Ile His  
1 5



<210> 288  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
 <400> 288  
 Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 10  
 <210> 289  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 289  
 Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr  
 1 5 10  
 20  
 <210> 290  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 290  
 Asp Phe Tyr Leu His  
 1 5  
 30  
 <210> 291  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 291  
 35  
 Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Asp  
 40  
 <210> 292  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 292  
 Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10 15  
 45  
 <210> 293  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 50 <213> Mus musculus  
 <400> 293  
 Asp Tyr Tyr Ile His  
 1 5

# ES 2 620 684 T3

<210> 294  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
 <400> 294  
 Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro  
 1 5 10 15  
 Gly  
 10  
 <210> 295  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 15  
 <400> 295  
 Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr  
 1 5 10  
 20  
 <210> 296  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25  
 <400> 296  
 Asp Tyr Tyr Met Asn  
 1 5  
 30  
 <210> 297  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35  
 <400> 297  
 Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 40  
 <210> 298  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 298  
 45  
 Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp  
 1 5 10  
 50  
 <210> 299  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 299

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

<210> 300  
<211> 390  
<212> ADN  
<213> Mus musculus  
<400> 300

atggattttc aggtgcagat ttccagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60  
agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120  
gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 180  
cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcctctgga 240  
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300  
atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360  
ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301  
<211> 141  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 301

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

<210> 302  
<211> 423  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 302

```

atgggatgga actggatcat cttcttctcg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagtgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tgggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
gactatggtg actactatgc tgtggactac tgggggtcaag gaacctcggg cacagtctcg 420
agc 423

```

5

<210> 303  
 <211> 130  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 303

```

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

```

20

<210> 304  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 304

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
ggccagggca ccaaactgga aattaaactg
390

```

30

<210> 305  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 305

5

```

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

```

<210> 306

<211> 423

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 306

15

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcgggcg cgaccggcg gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaagatg tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc

```

<210> 307

<211> 127

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 307

25

```

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

```

<210> 308  
<211> 381  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5  
<400> 308

```
atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatatgt ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacggt cggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t 381
```

10  
<210> 309  
<211> 139  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15  
<400> 309

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

<210> 310  
<211> 417  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20  
25  
<400> 310

```
atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagtcca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417
```

<210> 311  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30  
35  
<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 311

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

5 <210> 312  
 <211> 381  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 312

|            |            |            |             |             |             |     |
|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----|
| atgatgtcct | ctgctcagtt | ccttggtctc | ctgttgctct  | gttttcaagg  | taccagatgt  | 60  |
| gatatccaga | tgaccagtc  | tccatcctcc | ctgtctgcat  | ctgtagggtga | ccgtgtcacc  | 120 |
| atcacttgcc | gcgcaagtca | ggatattagc | agctattttaa | attggtatca  | gcagaaaacca | 180 |
| gggaaagccc | ctaagctcct | gatctattct | acttcccgtt  | tgaatagtgg  | gggtcccatca | 240 |
| cgcttcagtg | gcagtggctc | tgggacagat | ttcactctca  | ccatcagcag  | tctgcaacct  | 300 |
| gaagattttg | caacttacta | ctgtcaacag | gatattaaac  | accctacgtt  | cggtcaaggc  | 360 |
| accaaggtgg | agatcaaacg | t          |             |             |             | 381 |

15 <210> 313  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25 <400> 313

```

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

```

<210> 314  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 314

```

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
      65      70      75      80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
      85      90      95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
      100      105

```

<210> 315  
 <211> 128  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 315

```

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

```



<210> 316  
<211> 381  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

5  
<400> 316

```

atgaagtcac agaccaggt cttgtatatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtcctgat 240
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
gggaccaagt tggagctgaa a 381

```

10  
<210> 317  
<211> 138  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15  
<400> 317

```

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130      135

```

<210> 318  
<211> 411  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

20  
<400> 318

```

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagtacc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggt 360
gaccccgctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

```

30  
<210> 319  
<211> 130  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 319

```

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

```

5 <210> 320  
 <211> 390  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 320

```

atggatatgc gcgtagccggc gcagctgctg ggctgctgctg tgctgtggct gcgcggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtaggcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcacccgcca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcgga ccaaagtgga aattaaacgt

```

15 <210> 321  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25 <400> 321

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

<210> 322  
 <211> 414  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado  
 <400> 322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60  
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120  
 tgcaaagcga gcggctttta cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180  
 ggccagggcc tggaaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240  
 ccgaaatttc agggccgcgt gacatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300  
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360  
 gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gaggc 414

<210> 323  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 323

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

<210> 324  
 <211> 324  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 324

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
1 5 10 15  
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
20 25 30  
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
35 40 45  
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
50 55 60  
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
65 70 75 80  
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
85 90 95  
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
100 105 110  
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
115 120 125  
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
130 135 140  
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
145 150 155 160  
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
165 170 175  
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
180 185 190  
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
195 200 205  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
210 215 220  
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
225 230 235 240  
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
245 250 255  
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
260 265 270  
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn  
275 280 285  
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
290 295 300  
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
305 310 315 320  
Ser Pro Glv Lys

<210> 325  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 325

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

<210> 326  
<211> 327  
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100     105     110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115     120     125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130     135     140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145     150     155     160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165     170     175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180     185     190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195     200     205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210     215     220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225     230     235     240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245     250     255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260     265     270
Thr Thr Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275     280     285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290     295     300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305     310     315     320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

```

5

<210> 327

<211> 120

<212> PRT

10

<213> Mus musculus

<400> 327

```

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

```

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 328  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 328

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

<210> 329  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 329

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

<210> 330  
 <211> 226  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 330

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe  
 115 120 125  
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val  
 130 135 140  
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
 145 150 155 160  
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr  
 165 170 175  
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr  
 180 185 190  
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val  
 195 200 205  
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly  
 210 215 220  
 Glu Cys  
 225

<210> 331  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 331

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
 210 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 245 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
 260 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435

<210> 332  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 332



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

<210> 333  
 <211> 324  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 333

Ala Lys Thr Thr Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu  
 50 55 60  
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val  
 65 70 75 80  
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys  
 85 90 95  
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro  
 100 105 110  
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu  
 115 120 125  
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  
 130 135 140 145  
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu  
 150 155 160  
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 165 170 175  
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn  
 180 185 190  
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro  
 195 200 205  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln  
 210 215 220  
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val  
 225 230 235 240  
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val  
 245 250 255  
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln  
 260 265 270  
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn  
 275 280 285  
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val  
 290 295 300  
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His  
 305 310 315 320  
 Ser Pro Gly Lys

<210> 334

<211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 334

```

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

```

<210> 335  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 335

15

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Gln<br>5   | Gln        | Ser        | Gly        | Pro        | Glu<br>10  | Leu        | Val        | Lys        | Pro        | Gly<br>15  | Ala        |
| Ser        | Val        | Lys        | Met<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Phe        | Thr        | Phe        | Thr<br>30  | Asp        | Tyr        |
| Ile        | Met        | His<br>35  | Trp        | Val        | Lys        | Gln        | Lys<br>40  | Pro        | Gly        | Gln        | Gly        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Ile        |
| Gly        | Tyr<br>50  | Ile        | Asn        | Pro        | Tyr        | Asn<br>55  | Asp        | Asp        | Thr        | Glu        | Tyr<br>60  | Asn        | Glu        | Lys        | Phe        |
| Lys<br>65  | Gly        | Lys        | Ala        | Thr        | Leu<br>70  | Thr        | Ser        | Asp        | Lys        | Ser<br>75  | Ser        | Ser        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | Asp        | Leu        | Ser<br>85  | Ser        | Leu        | Thr        | Ser        | Glu        | Gly<br>90  | Ser        | Ala        | Val        | Tyr        | Tyr<br>95  | Cys        |
| Ala        | Arg        | Ser        | Ile<br>100 | Tyr        | Tyr        | Tyr        | Asp        | Ala<br>105 | Pro        | Phe        | Ala        | Tyr        | Trp<br>110 | Gly        | Gln        |
| Gly        | Thr        | Leu<br>115 | Val        | Thr        | Val        | Ser        | Ser<br>120 | Ala        | Lys        | Thr        | Thr        | Pro<br>125 | Pro        | Ser        | Val        |
| Tyr        | Pro<br>130 | Leu        | Ala        | Pro        | Gly        | Ser<br>135 | Ala        | Ala        | Gln        | Thr        | Asn<br>140 | Ser        | Met        | Val        | Thr        |
| Leu<br>145 | Gly        | Cys        | Leu        | Val        | Lys<br>150 | Gly        | Tyr        | Phe        | Pro        | Glu<br>155 | Pro        | Val        | Thr        | Val        | Thr<br>160 |
| Trp        | Asn        | Ser        | Gly        | Ser<br>165 | Leu        | Ser        | Ser        | Gly        | Val<br>170 | His        | Thr        | Phe        | Pro        | Ala<br>175 | Val        |
| Leu        | Gln        | Ser        | Asp<br>180 | Leu        | Tyr        | Thr        | Leu        | Ser<br>185 | Ser        | Ser        | Val        | Thr        | Val<br>190 | Pro        | Ser        |
| Ser        | Thr        | Trp<br>195 | Pro        | Ser        | Glu        | Thr        | Val<br>200 | Thr        | Cys        | Asn        | Val        | Ala<br>205 | His        | Pro        | Ala        |
| Ser        | Ser<br>210 | Thr        | Lys        | Val        | Asp        | Lys<br>215 | Lys        | Ile        | Val        | Pro        | Arg<br>220 | Asp        | Cys        | Gly        | Cys        |
| Lys<br>225 | Pro        | Cys        | Ile        | Cys        | Thr<br>230 | Val        | Pro        | Glu        | Val        | Ser<br>235 | Ser        | Val        | Phe        | Ile        | Phe<br>240 |
| Pro        | Pro        | Lys        | Pro        | Lys<br>245 | Asp        | Val        | Leu        | Thr        | Ile<br>250 | Thr        | Leu        | Thr        | Pro        | Lys<br>255 | Val        |
| Thr        | Cys        | Val        | Val<br>260 | Val        | Asp        | Ile        | Ser        | Lys<br>265 | Asp        | Asp        | Pro        | Glu        | Val<br>270 | Gln        | Phe        |
| Ser        | Trp        | Phe<br>275 | Val        | Asp        | Asp        | Val        | Glu<br>280 | Val        | His        | Thr        | Ala        | Gln<br>285 | Thr        | Gln        | Pro        |
| Arg        | Glu<br>290 | Gln        | Phe        | Asn        | Ser<br>295 | Trp        | Leu        | Asn        | Gly        | Lys        | Glu<br>300 | Phe        | Lys        | Cys        | Arg        |
| Ile<br>305 | Met        | His        | Gln        | Asp        | Trp<br>310 | Leu        | Asn        | Gly        | Lys        | Glu<br>315 | Phe        | Lys        | Cys        | Arg        | Val<br>320 |
| Asn        | Ser        | Ala        | Ala        | Phe<br>325 | Pro        | Ala        | Pro        | Ile        | Glu<br>330 | Lys        | Thr        | Ile        | Ser        | Lys<br>335 | Thr        |
| Lys        | Gly        | Arg        | Pro<br>340 | Lys        | Ala        | Pro        | Gln        | Val<br>345 | Tyr        | Thr        | Ile        | Pro        | Pro<br>350 | Pro        | Lys        |
| Glu        | Gln        | Met<br>355 | Ala        | Lys        | Asp        | Lys        | Val<br>360 | Ser        | Leu        | Thr        | Cys        | Met<br>365 | Ile        | Thr        | Asp        |
| Phe        | Phe<br>370 | Pro        | Glu        | Asp        | Ile        | Thr<br>375 | Val        | Glu        | Trp        | Gln        | Trp<br>380 | Asn        | Gly        | Gln        | Pro        |
| Ala<br>385 | Glu        | Asn        | Tyr        | Lys        | Asn<br>390 | Thr        | Gln        | Pro        | Ile        | Met<br>395 | Asp        | Thr        | Asp        | Gly        | Ser<br>400 |
| Tyr        | Phe        | Val        | Tyr        | Ser<br>405 | Lys        | Leu        | Asn        | Val        | Gln<br>410 | Lys        | Ser        | Asn        | Trp        | Glu<br>415 | Ala        |
| Gly        | Asn        | Thr        | Phe<br>420 | Thr        | Cys        | Ser        | Val        | Leu<br>425 | His        | Glu        | Gly        | Leu        | His<br>430 | Asn        | His        |
| His        | Thr        | Glu<br>435 | Lys        | Ser        | Leu        | Ser        | His<br>440 | Ser        | Pro        | Gly        | Lys        |            |            |            |            |

<210> 336  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 336

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

<210> 337  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60  
 attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtgggtatca gcagaaaccg 120  
 ggcaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180  
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240  
 gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300  
 ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 338  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 338

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

<210> 339  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 339

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaac gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggcctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcaggggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggttttac ctattggggc cagggcaccc tgggtgaccgt ctcgagc 357

```

<210> 340  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 340

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaaqctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120

```

```

tgcaaggctt ctggtttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccacggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgtttgtgtc agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacagggtgt caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

<210> 341  
 <211> 213  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 341

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

<210> 342  
 <211> 639  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 342

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180

cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggcgaaggc 300  
 accaagggtg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360  
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420  
 agagaggcca aagtacagt gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480  
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540  
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600  
 agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 343  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 343

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

<210> 344  
<211> 705  
5 <212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 344

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60  
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120  
gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180  
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240  
ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300  
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggg 360  
caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420  
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480  
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540  
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 600  
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660  
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345  
<211> 446  
10 <212> PRT  
15 <213> Mus musculus

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 100 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 130 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 145 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 165 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 180 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val  
 210 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 225 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 245 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 260 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 275 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
 290 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 305 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 325 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 385 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 346  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 346



```

gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctgggtcctc  ggtgaaggctc  60
tcctgcaagg  ctcttggttt  taccttcacc  gactatatta  tgactgggt  gcgtcaggcc  120
cctggtcaag  ggcttgagtg  gatgggctat  atcaaccctt  ataatgatga  caccgaatac  180
aacgagaagt  tcaagggccg  tgtcacgatt  accgcggaca  aatccacgag  cacagcctac  240
atggagctga  gcagcctgcg  ctctgaggac  acggccgtgt  attactgtgc  gcgttcgatt  300
tattactacg  atgccccgtt  tgcttactgg  ggccaaggga  ctctggtcac  cgtctctagt  360
gcctccacca  agggcccatc  ggtcttcccc  ctggcgccct  gctccaggag  cacctccgag  420
agcacagcgg  ccctgggctg  cctggtcaag  gactacttcc  ccgaaccggt  gacggtgtcg  480
tggaactcag  gcgctctgac  cagcggcgtg  cacaccttcc  cagctgtcct  acagtccctca  540
ggactctact  ccctcagcag  cgtggtgacc  gtgccctcca  gcaacttcgg  caccagacc  600
tacacctgca  acgtagatca  caagcccagc  aacaccaagg  tggacaagac  agttgagcgc  660
aaatgttggt  tcgagtgcct  accgtgcccc  gcaccacctg  tggcaggacc  gtcagtcttc  720
ctcttcccc  caaaacccaa  ggacaccttc  atgatctccc  ggacctctga  ggtcacgtgc  780
gtggtggtgg  acgtgagcca  cgaagacccc  gaggtccagt  tcaactggta  cgtggacggc  840
gtggaggtgc  ataatgccaa  gacaaagcca  cgggaggagc  agttcaacag  cagttccgt  900
gtggtcagcg  tcctcacctg  tgtgcaccag  gactggctga  acggcaagga  gtacaagtgc  960
aaggtctcca  acaaaggcct  cccagcccc  atcgagaaaa  ccattctcaa  aaccaagggt  1020
cagccccgag  aaccacaggt  gtacacctg  ccccatccc  gggaggagat  gaccaagaac  1080
caggtcagcc  tgacctgctt  ggtcaaaggc  ttctacccca  gcgacatcgc  cgtggagtgg  1140
gagagcaatg  ggcagccgga  gaacaactac  aagaccacac  ctcccatgct  ggactccgac  1200
ggctccttct  tcctctacag  caagctcacc  gtggacaaga  gcaggtggca  gcaggggaac  1260
gtcttctcat  gctccgtgat  gcatgaggct  ctgcacaacc  actacacgca  gaagagcctc  1320
tcctgtctc  cgggtaaa  1338

```

&lt;210&gt; 347

&lt;211&gt; 465

5 &lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 347

Met<sub>1</sub> Asp Trp Thr Trp<sub>5</sub> Arg Ile Leu Phe<sub>10</sub> Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn  
 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser  
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp 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 Ser Leu Ser Ser Val Val  
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys  
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val  
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro 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 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 Lys  
 465

<210> 348  
 <211> 1395  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 348

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtcctg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt 180
ggtaaggggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccacgggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
gtttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
ttcccccaa aaccacaagg caccctcatg atctcccggg cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtgggtggac tgagccacga agaccccag gtccagtcca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcagg 1020
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccattcccgg agggagtgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
ctgtctccgg gtaaa 1395

```

5 <210> 349  
 <211> 417  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10 <400> 349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtcctg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctt 180
ggtaaggggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

15 <210> 350  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 350

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

<210> 351  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 351

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

<210> 352  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 352

Ala 1 Ala Ser Asn Leu Glu Ser 5  
 1 5

<210> 353  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 353

Gln 1 Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr 5  
 1 5

<210> 354  
 <211> 657  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 354

```

gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattgggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc tctatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatcccag ccagggttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg agggaggata cacacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcacctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccatgtc aagagcttca acaggaatga gtgtag 657

```

<210> 355  
 <211> 238  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 355

```

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

```

<210> 356  
 <211> 717  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 356

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacatttgtt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttaat gaattggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactatg ctgcatcaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

```

```

atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

```

<210> 357  
 <211> 442  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 357

5

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Gln<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Gln<br>5   | Gln        | Pro        | Gly        | Thr        | Glu<br>10  | Leu        | Val        | Arg        | Pro        | Gly<br>15  | Thr        |
| Ser        | Val        | Lys        | Leu<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Tyr        | Ile        | Phe        | Thr<br>30  | Thr        | Tyr        |
| Trp        | Met        | Asn<br>35  | Trp        | Val        | Lys        | Gln        | Arg<br>40  | Pro        | Gly        | Gln        | Gly        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Ile        |
| Gly        | Met<br>50  | Ile        | His        | Pro        | Ser        | Ala<br>55  | Ser        | Glu        | Ile        | Arg        | Leu<br>60  | Asp        | Gln        | Lys        | Phe        |
| Lys<br>65  | Asp        | Lys        | Ala        | Thr        | Leu<br>70  | Thr        | Leu        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser        | Ser        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | His        | Leu        | Ser        | Gly<br>85  | Pro        | Thr        | Ser        | Val        | Asp<br>90  | Ser        | Ala        | Val        | Tyr        | Tyr<br>95  | Cys        |
| Ala        | Arg        | Ser        | Gly<br>100 | Glu        | Trp        | Gly        | Ser        | Met<br>105 | Asp        | Tyr        | Trp        | Gly        | Gln<br>110 | Gly        | Thr        |
| Ser        | Val        | Thr<br>115 | Val        | Ser        | Ser        | Ala        | Lys<br>120 | Thr        | Thr        | Pro        | Pro        | Ser<br>125 | Val        | Tyr        | Pro        |
| Leu        | Ala<br>130 | Pro        | Gly        | Ser        | Ala        | Ala<br>135 | Gln        | Thr        | Asn        | Ser        | Met<br>140 | Val        | Thr        | Leu        | Gly        |
| Cys<br>145 | Leu        | Val        | Lys        | Gly        | Tyr<br>150 | Phe        | Pro        | Glu        | Pro        | Val        | Thr        | Val        | Thr        | Trp        | Asn<br>160 |
| Ser        | Gly        | Ser        | Leu        | Ser<br>165 | Ser        | Gly        | Val        | His        | Thr<br>170 | Phe        | Pro        | Ala        | Val        | Leu<br>175 | Gln        |
| Ser        | Asp        | Leu        | Tyr<br>180 | Thr        | Leu        | Ser        | Ser        | Ser<br>185 | Val        | Thr        | Val        | Pro        | Ser<br>190 | Ser        | Thr        |
| Trp        | Pro        | Ser<br>195 | Glu        | Thr        | Val        | Thr        | Cys<br>200 | Asn        | Val        | Ala        | His        | Pro        | Ala        | Ser        | Ser        |
| Thr        | Lys<br>210 | Val        | Asp        | Lys        | Lys        | Ile<br>215 | Val        | Pro        | Arg        | Asp        | Cys<br>220 | Gly        | Cys        | Lys        | Pro        |
| Cys<br>225 | Ile        | Cys        | Thr        | Val        | Pro<br>230 | Glu        | Val        | Ser        | Ser        | Val        | Phe        | Ile        | Phe        | Pro        | Pro<br>240 |
| Lys        | Pro        | Lys        | Asp        | Val<br>245 | Leu        | Thr        | Ile        | Thr        | Leu        | Thr        | Pro        | Lys        | Val        | Thr<br>255 | Cys        |
| Val        | Val        | Val        | Asp<br>260 | Ile        | Ser        | Lys        | Asp        | Asp<br>265 | Pro        | Glu        | Val        | Gln        | Phe<br>270 | Ser        | Trp        |
| Phe        | Val        | Asp<br>275 | Asp        | Val        | Glu        | Val        | His<br>280 | Thr        | Ala        | Gln        | Thr        | Gln<br>285 | Pro        | Arg        | Glu        |
| Glu        | Gln<br>290 | Phe        | Asn        | Ser        | Thr        | Phe<br>295 | Arg        | Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu        | Pro        | Ile        | Met        |
| His<br>305 | Gln        | Asp        | Trp        | Leu        | Asn<br>310 | Gly        | Lys        | Glu        | Phe        | Lys<br>315 | Cys        | Arg        | Val        | Asn        | Ser<br>320 |
| Ala        | Ala        | Phe        | Pro        | Ala<br>325 | Pro        | Ile        | Glu        | Lys        | Thr<br>330 | Ile        | Ser        | Lys        | Thr        | Lys<br>335 | Gly        |
| Arg        | Pro        | Lys        | Ala<br>340 | Pro        | Gln        | Val        | Tyr        | Thr<br>345 | Ile        | Pro        | Pro        | Pro        | Lys<br>350 | Glu        | Gln        |
| Met        | Ala<br>355 | Lys        | Asp        | Lys        | Val        | Ser        | Leu<br>360 | Thr        | Cys        | Met        | Ile        | Thr<br>365 | Asp        | Phe        | Phe        |
| Pro        | Glu<br>370 | Asp        | Ile        | Thr        | Val        | Glu<br>375 | Trp        | Gln        | Trp        | Asn        | Gly<br>380 | Gln        | Pro        | Ala        | Glu        |
| Asn<br>385 | Tyr        | Lys        | Asn        | Thr        | Gln<br>390 | Pro        | Ile        | Met        | Asp        | Thr<br>395 | Asp        | Gly        | Ser        | Tyr        | Phe<br>400 |
| Ile        | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu<br>405 | Asn        | Val        | Gln        | Lys        | Ser        | Asn        | Trp        | Glu        | Ala        | Gly<br>415 | Asn        |
| Thr        | Phe        | Thr        | Cys<br>420 | Ser        | Val        | Leu        | His        | Glu<br>425 | Gly        | Leu        | His        | Asn        | His<br>430 | His        | Thr        |
| Glu        | Lys        | Ser<br>435 | Leu        | Ser        | His        | Ser        | Pro        | Gly        | Lys        |            |            |            |            |            |            |

<210> 358  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn  
 1 5

<210> 359  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

5

<400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys  
1 5 10 15  
Asp

10 <210> 360  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr  
1 5

20 <210> 361  
<211> 1329  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

25 <400> 361

|             |            |             |             |             |             |      |
|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cagggtccaac | tacagcagcc | tgggactgag  | ctgggtgaggc | ctggaacttc  | agtgaagttg  | 60   |
| tcctgttaagg | cttctggcta | catcttcacc  | acctactgga  | tgaactgggt  | gaaacagagg  | 120  |
| cctggacaag  | gccttgagtg | gattggcatg  | attcatcctt  | ccgcaagtga  | aattaggttg  | 180  |
| gatcagaaat  | tcaaggacaa | ggccacattg  | actcttgaca  | aatcctccag  | cacagcctat  | 240  |
| atgcacctca  | gcggcccga  | atctgtggat  | tctgcggtct  | attactgtgc  | aagatcaggg  | 300  |
| gaatgggggt  | ctatggacta | ctgggggtcaa | ggaacctcag  | tcaccgtctc  | ctcagccaaa  | 360  |
| acgacacccc  | catctgtcta | tccactggcc  | cttggatctg  | ctgccc aaac | taactccatg  | 420  |
| gtgaccctgg  | gatgectgg  | caagggtat   | ttccctgagc  | cagtgcagct  | gacctggaac  | 480  |
| tctggatccc  | tgtccagcgg | tgtgcacacc  | ttcccagctg  | tcctgcagtc  | tgacctctac  | 540  |
| actctgagca  | gctcagtgac | tgtcccctcc  | agcacctggc  | ccagcgagac  | cgtcacctgc  | 600  |
| aacgttgccc  | acccggccag | cagcaccaag  | gtggacaaga  | aaattgtgcc  | cagggattgt  | 660  |
| ggttgtaagc  | cttgcatatg | tacagtccca  | gaagtatcat  | ctgtcttcat  | cttcccccca  | 720  |
| aagcccaagg  | atgtgtctac | cattactctg  | actcctaagg  | tcacgtgtgt  | tgtggttagac | 780  |
| atcagcaagg  | atgatcccga | gggtccagttc | agctggtttg  | tagatgatgt  | ggaggtgcac  | 840  |
| acagctcaga  | cgcaaccccg | ggaggagcag  | ttcaacagca  | ctttccgctc  | agtcagtgaa  | 900  |
| cttcccatca  | tgcaccagga | ctggctcaat  | ggcaaggagt  | tcaaattgcag | ggtcaacagt  | 960  |
| gcagctttcc  | ctgcccccat | cgagaaaacc  | atctccaaaa  | ccaaaggcag  | accgaaggct  | 1020 |
| ccacaggtgt  | acaccattcc | acctcccaag  | gagcagatgg  | ccaaggataa  | agtcagtctg  | 1080 |
| acctgcatga  | taacagactt | cttccctgaa  | gacattactg  | tggagtggca  | gtggaatggg  | 1140 |
| cagccagcgg  | agaactacaa | gaacactcag  | cccatcatgg  | acacagatgg  | ctcttacttc  | 1200 |
| atctacagca  | agctcaatgt | gcagaagagc  | aactgggagg  | caggaaatac  | tttcacctgc  | 1260 |
| tctgtgttac  | atgagggcct | gcacaaccac  | catactgaga  | agagcctctc  | ccactctcct  | 1320 |
| ggtaaatga   |            |             |             |             |             | 1329 |

30 <210> 362  
<211> 461  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 362



|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Met<br>1   | Gly        | Trp        | Ser        | Ser<br>5   | Ile        | Ile        | Leu        | Phe        | Leu<br>10  | Val        | Ala        | Thr        | Ala        | Thr<br>15  | Gly        |
| Val        | His        | Ser        | Gln<br>20  | Val        | Gln        | Leu        | Gln        | Gln<br>25  | Pro        | Gly        | Thr        | Glu        | Leu<br>30  | Val        | Arg        |
| Pro        | Gly        | Thr        | Ser        | Val        | Lys        | Leu        | Ser        | Cys<br>40  | Lys        | Ala        | Ser        | Gly        | Tyr        | Ile        | Phe        |
| Thr        | Thr<br>50  | Tyr        | Trp        | Met        | Asn        | Trp<br>55  | Val        | Lys        | Gln        | Arg        | Pro        | Gly        | Gln        | Gly        | Leu        |
| Glu<br>65  | Trp        | Ile        | Gly        | Met        | Ile<br>70  | His        | Pro        | Ser        | Ala        | Ser<br>75  | Glu        | Ile        | Arg        | Leu        | Asp<br>80  |
| Gln        | Lys        | Phe        | Lys        | Asp<br>85  | Lys        | Ala        | Thr        | Leu        | Thr<br>90  | Leu        | Asp        | Lys        | Ser        | Ser        | Ser        |
| Thr        | Ala        | Tyr        | Met<br>100 | His        | Leu        | Ser        | Gly        | Pro<br>105 | Thr        | Ser        | Val        | Asp        | Ser        | Ala        | Val        |
| Tyr        | Tyr        | Cys<br>115 | Ala        | Arg        | Ser        | Gly        | Glu<br>120 | Trp        | Gly        | Ser        | Met        | Asp<br>125 | Tyr        | Trp        | Gly        |
| Gln        | Gly<br>130 | Thr        | Ser        | Val        | Thr        | Val<br>135 | Ser        | Ser        | Ala        | Lys        | Thr<br>140 | Thr        | Pro        | Pro        | Ser        |
| Val<br>145 | Tyr        | Pro        | Leu        | Ala        | Pro<br>150 | Gly        | Ser        | Ala        | Ala        | Gln<br>155 | Thr        | Asn        | Ser        | Met        | Val<br>160 |
| Thr        | Leu        | Gly        | Cys        | Leu<br>165 | Val        | Lys        | Gly        | Tyr        | Phe<br>170 | Pro        | Glu        | Pro        | Val        | Thr        | Val        |
| Thr        | Trp        | Asn        | Ser<br>180 | Gly        | Ser        | Leu        | Ser        | Ser<br>185 | Gly        | Val        | His        | Thr        | Phe<br>190 | Pro        | Ala        |
| Val        | Leu        | Gln<br>195 | Ser        | Asp        | Leu        | Tyr        | Thr<br>200 | Leu        | Ser        | Ser        | Ser        | Val<br>205 | Thr        | Val        | Pro        |
| Ser        | Ser<br>210 | Thr        | Trp        | Pro        | Ser        | Glu<br>215 | Thr        | Val        | Thr        | Cys        | Asn<br>220 | Val        | Ala        | His        | Pro        |
| Ala<br>225 | Ser        | Ser        | Thr        | Lys        | Val<br>230 | Asp        | Lys        | Lys        | Ile        | Val<br>235 | Pro        | Arg        | Asp        | Cys        | Gly<br>240 |
| Cys        | Lys        | Pro        | Cys        | Ile<br>245 | Cys        | Thr        | Val        | Pro        | Glu        | Val<br>250 | Ser        | Ser        | Val        | Phe        | Ile<br>255 |
| Phe        | Pro        | Pro        | Lys<br>260 | Pro        | Lys        | Asp        | Val        | Leu<br>265 | Thr        | Ile        | Thr        | Leu        | Thr<br>270 | Pro        | Lys        |
| Val        | Thr        | Cys<br>275 | Val        | Val        | Val        | Asp        | Ile<br>280 | Ser        | Lys        | Asp        | Asp        | Pro<br>285 | Glu        | Val        | Gln        |
| Phe        | Ser<br>290 | Trp        | Phe        | Val        | Asp        | Asp<br>295 | Val        | Glu        | Val        | His        | Thr<br>300 | Ala        | Gln        | Thr        | Gln        |
| Pro        | Arg        | Glu        | Glu        | Gln        | Phe<br>310 | Asn        | Ser        | Thr        | Phe        | Arg<br>315 | Ser        | Val        | Ser        | Glu        | Leu<br>320 |
| Pro        | Ile        | Met        | His        | Gln<br>325 | Asp        | Trp        | Leu        | Asn        | Gly<br>330 | Lys        | Glu        | Phe        | Lys        | Cys<br>335 | Arg        |
| Val        | Asn        | Ser        | Ala<br>340 | Ala        | Phe        | Pro        | Ala        | Pro<br>345 | Ile        | Glu        | Lys        | Thr        | Ile<br>350 | Ser        | Lys        |
| Thr        | Lys        | Gly<br>355 | Arg        | Pro        | Lys        | Ala        | Pro<br>360 | Gln        | Val        | Tyr        | Thr        | Ile<br>365 | Pro        | Pro        | Pro        |
| Lys        | Glu<br>370 | Gln        | Met        | Ala        | Lys        | Asp<br>375 | Lys        | Val        | Ser        | Leu        | Thr<br>380 | Cys        | Met        | Ile        | Thr        |
| Asp<br>385 | Phe        | Phe        | Pro        | Glu        | Asp<br>390 | Ile        | Thr        | Val        | Glu        | Trp<br>395 | Gln        | Trp        | Asn        | Gly        | Gln<br>400 |
| Pro        | Ala        | Glu        | Asn        | Tyr<br>405 | Lys        | Asn        | Thr        | Gln        | Pro<br>410 | Ile        | Met        | Asp        | Thr        | Asp<br>415 | Gly        |
| Ser        | Tyr        | Phe        | Ile<br>420 | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu        | Asn<br>425 | Val        | Gln        | Lys        | Ser        | Asn<br>430 | Trp        | Glu        |
| Ala        | Gly        | Asn<br>435 | Thr        | Phe        | Thr        | Cys        | Ser<br>440 | Val        | Leu        | His        | Glu        | Gly<br>445 | Leu        | His        | Asn        |
| His        | His<br>450 | Thr        | Glu        | Lys        | Ser        | Leu<br>455 | Ser        | His        | Ser        | Pro        | Gly<br>460 | Lys        |            |            |            |

<210> 363  
 <211> 1386  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 363

```

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
tgtaaggcct ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
cacctcagcg gcccgcacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
tggggggtcta tggactactg ggggtcaagg acctcagtca ccgtctcttc agccaaaacg 420
acaccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg 480
accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
ggatccctgt ccagcgggtgt gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
tgtaagcctt gcataatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaag 780
cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaaggcca cgtgtgtgtg ggtagacatc 840
agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca 900
gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagtcca aatgcagggt caacagtcca 1020
gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
caggtgtaca ccattccacc tcccaaggag catagtggca aggataaagt cagtctgacc 1140
tgcatgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggacg 1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380
aatga 1386

```

<210> 364  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 364

```

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

```

<210> 365  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 365

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggtcaaggc 300
accaagggtg agatcaaa 318

```

<210> 366  
 <211> 120  
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 366

```

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

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

```

5

<210> 367

<211> 360

<212> ADN

10 <213> Mus musculus

<400> 367

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctcttggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360

```

15

<210> 368

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 368

```

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

```

25

<210> 369

<211> 324

<212> ADN

<213> Mus musculus

<400> 369

```

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggatatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccg gccataccgg cgtgccgagt 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt                                     324

```

5 <210> 370  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 370

```

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

```

15 <210> 371  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 371

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tgggtgaccgt ctcgagc 357

```

25 <210> 372  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 372

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

<210> 373  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 373

gatattcagc tgacccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcga tcgctgacc 60  
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120  
 ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180  
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240  
 ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300  
 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

<210> 374  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 374

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

<210> 375  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 375

```

gaagtgcagc  tgggtgcagag  cggcgcgga  gtgaaaaaac  cgggcgcgag  cgtgaaagtg  60
agctgcaaag  cgagcggcct  taacattaaa  gattattata  ttcatgggt  gcgccaggcg  120
ccgggccagg  gcctggaatg  gatgggccc  attgatccgg  ataacggcga  aagcacctat  180
gtgccgaaat  ttcagggccg  cgtgaccatg  accaccgata  ccagcaccag  caccgcgtat  240
atggaactgc  gcagcctgcg  cagcgatgat  accgcggtgt  attattgcgc  gcgcgaaggc  300
ctggattatg  gcgattatta  tgcggtggat  tattggggcc  agggcacct  ggtgaccgtc  366
tcgagc

```

<210> 376  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 376

```

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

```

<210> 377  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 377

```

gacatccaga  tgaccagtc  tccatcctcc  ctctccgcat  ccgtaggcga  ccgcgtaacc  60

```

```

ataacatgta  gagcatctca  agatatttcc  aactatttga  attggtacca  acaaaaaccc  120
ggcaaagcac  ctaaactcct  catttactat  acatcaagac  tcctctccgg  cgttccatca  180
cgattctcag  gctccggctc  cggcacagat  ttcacactca  ctatttcctc  cctccaacca  240
gaagattttg  caacctatta  ctgtcaacaa  ggcgatacac  tcccatacac  attcggcggc  300
ggcacaaaag  ttgaaattaa  a
321

```

<210> 378  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 378

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

<210> 379  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 379

gagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60  
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120  
 ccaggacaag gattggaatg gatgggagaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180  
 aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240  
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgctc acgacttggg 300  
 tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccaggggaa aacagttacc 360  
 gtcctctagt 369

<210> 380  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 380

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

<210> 381  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 381

```

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac tiactatatc atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag                                     324

```

<210> 382  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 382

```

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

```

<210> 383  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 383

```

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaagggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
atggaaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt                                     363

```

<210> 384  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 384



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

100

105

<210> 385  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 385

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60  
 ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatacatc ttcattgggt ccaacagaaa 120  
 cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180  
 tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240  
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatgggtcct catatccact cacatttggc 300  
 ggcggcacia aagtagaaat taaa 324

<210> 386  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 386

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

<210> 387  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 387

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtg tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatgggtac ctctactggt tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagt 375

```

<210> 388  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 388

```

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

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65      70      75      80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85      90      95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105

```

<210> 389  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 389

```

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtggt agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

```

<210> 390  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 390

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

<210> 391  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 391

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg ctcttgatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180  
 gccccgaagt tccccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300  
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360  
 agt 363

<210> 392  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 392

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Asn | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Glu | Ile | Asn | Pro | Asn | Ser | Gly | Gly | Ala | Gly | Tyr | Asn | Gln | Lys | Phe |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Val | Thr | Met | Thr | Thr | Asp | Thr | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Met | Glu | Leu | Arg | Ser | Leu | Arg | Ser | Asp | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Leu | Gly | Tyr | Asp | Asp | Ile | Tyr | Asp | Asp | Trp | Tyr | Phe | Asp | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |
| Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Thr | Val | Glu | Arg | Lys |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Cys | Cys | Val | Glu | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Pro | Val | Ala | Gly | Pro |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Val |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     | 335 |     |
| Thr | Ile | Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Met | Leu |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

<210> 393

<211> 446

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 393

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr | Met | Asn | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Arg | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Asp | Ile | Asn | Pro | Tyr | Asn | Asp | Asp | Thr | Thr | Tyr | Asn | His | Lys | Phe |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Arg | Asp | Thr | Ser | Ala | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Glu | Thr | Ala | Val | Ile | Thr | Thr | Asn | Ala | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Pro | Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Thr | Val | Glu | Arg | Lys | Cys | Cys |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Val | Glu | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Val | Val | Ser |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Val | Leu | Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Met | Leu | Asp | Ser |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |     |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

<210> 394

<211> 450

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe  
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe  
 100 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 115 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
 130 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 165 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 180 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
 195 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
 210 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 225 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe  
 290 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 Pro Gly  
 440

<210> 395

<211> 446

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 395

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Glu<br>1   | Val        | Gln        | Leu        | Val<br>5   | Gln        | Ser        | Gly        | Ala        | Glu<br>10  | Val        | Lys        | Lys        | Pro        | Gly<br>15  | Ala        |
| Ser        | Val        | Lys        | Val<br>20  | Ser        | Cys        | Lys        | Ala        | Ser<br>25  | Gly        | Phe        | Asp        | Ile        | Lys<br>30  | Asp        | Tyr        |
| Tyr        | Ile        | His<br>35  | Trp        | Val        | Arg        | Gln        | Ala<br>40  | Pro        | Gly        | Gln        | Gly        | Leu<br>45  | Glu        | Trp        | Ile        |
| Gly        | Arg<br>50  | Val        | Asp        | Pro        | Asp        | Asn<br>55  | Gly        | Glu        | Thr        | Glu        | Phe<br>60  | Ala        | Pro        | Lys        | Phe        |
| Pro<br>65  | Gly        | Lys        | Val        | Thr        | Met<br>70  | Thr        | Thr        | Asp        | Thr        | Ser<br>75  | Ile        | Ser        | Thr        | Ala        | Tyr<br>80  |
| Met        | Glu        | Leu        | Ser        | Arg<br>85  | Leu        | Arg        | Ser        | Asp        | Asp<br>90  | Thr        | Ala        | Val        | Tyr<br>95  | Tyr        | Cys        |
| Ala        | Arg        | Glu        | Asp<br>100 | Tyr        | Asp        | Gly        | Thr        | Tyr<br>105 | Thr        | Trp        | Phe        | Pro        | Tyr<br>110 | Trp        | Gly        |
| Gln        | Gly        | Thr<br>115 | Leu        | Val        | Thr        | Val        | Ser<br>120 | Ser        | Ala        | Ser        | Thr        | Lys<br>125 | Gly        | Pro        | Ser        |
| Val        | Phe<br>130 | Pro        | Leu        | Ala        | Pro        | Cys<br>135 | Ser        | Arg        | Ser        | Thr        | Ser<br>140 | Glu        | Ser        | Thr        | Ala        |
| Ala<br>145 | Leu        | Gly        | Cys        | Leu        | Val<br>150 | Lys        | Asp        | Tyr        | Phe        | Pro<br>155 | Glu        | Pro        | Val        | Thr        | Val<br>160 |
| Ser        | Trp        | Asn        | Ser        | Gly<br>165 | Ala        | Leu        | Thr        | Ser        | Gly<br>170 | Val        | His        | Thr        | Phe        | Pro        | Ala        |
| Val        | Leu        | Gln        | Ser<br>180 | Ser        | Gly        | Leu        | Tyr        | Ser<br>185 | Leu        | Ser        | Ser        | Val        | Val<br>190 | Thr        | Val        |
| Pro        | Ser        | Ser<br>195 | Asn        | Phe        | Gly        | Thr        | Gln<br>200 | Thr        | Tyr        | Thr        | Cys        | Asn<br>205 | Val        | Asp        | His        |
| Lys        | Pro<br>210 | Ser        | Asn        | Thr        | Lys        | Val<br>215 | Asp        | Lys        | Thr        | Val        | Glu<br>220 | Arg        | Lys        | Cys        | Cys        |
| Val<br>225 | Glu        | Cys        | Pro        | Pro        | Cys<br>230 | Pro        | Ala        | Pro        | Pro        | Val<br>235 | Ala        | Gly        | Pro        | Ser        | Val<br>240 |
| Phe        | Leu        | Phe        | Pro        | Pro        | Lys        | Pro        | Lys        | Asp        | Thr<br>250 | Leu        | Met        | Ile        | Ser        | Arg<br>255 | Thr        |
| Pro        | Glu        | Val        | Thr<br>260 | Cys        | Val        | Val        | Val        | Asp<br>265 | Val        | Ser        | His        | Glu        | Asp<br>270 | Pro        | Glu        |
| Val        | Gln        | Phe<br>275 | Asn        | Trp        | Tyr        | Val        | Asp<br>280 | Gly        | Val        | Glu        | Val        | His<br>285 | Asn        | Ala        | Lys        |
| Thr        | Lys<br>290 | Pro        | Arg        | Glu        | Glu        | Gln<br>295 | Phe        | Asn        | Ser        | Thr        | Phe<br>300 | Arg        | Val        | Val        | Ser        |
| Val<br>305 | Leu        | Thr        | Val        | Val        | His<br>310 | Gln        | Asp        | Trp        | Leu        | Asn<br>315 | Gly        | Lys        | Glu        | Tyr        | Lys<br>320 |
| Cys        | Lys        | Val        | Ser        | Asn<br>325 | Lys        | Gly        | Leu        | Pro        | Ala<br>330 | Pro        | Ile        | Glu        | Lys        | Thr<br>335 | Ile        |
| Ser        | Lys        | Thr        | Lys<br>340 | Gly        | Gln        | Pro        | Arg        | Glu        | Pro<br>345 | Gln        | Val        | Tyr        | Thr<br>350 | Leu        | Pro        |
| Pro        | Ser        | Arg<br>355 | Glu        | Glu        | Met        | Thr        | Lys<br>360 | Asn        | Gln        | Val        | Ser        | Leu<br>365 | Thr        | Cys        | Leu        |
| Val        | Lys<br>370 | Gly        | Phe        | Tyr        | Pro        | Ser<br>375 | Asp        | Ile        | Ala        | Val        | Glu<br>380 | Trp        | Glu        | Ser        | Asn        |
| Gly<br>385 | Gln        | Pro        | Glu        | Asn<br>390 | Asn        | Tyr        | Lys        | Thr        | Thr        | Pro<br>395 | Pro        | Met        | Leu        | Asp        | Ser<br>400 |
| Asp        | Gly        | Ser        | Phe        | Phe<br>405 | Leu        | Tyr        | Ser        | Lys        | Leu<br>410 | Thr        | Val        | Asp        | Lys        | Ser<br>415 | Arg        |
| Trp        | Gln        | Gln        | Gly<br>420 | Asn        | Val        | Phe        | Ser        | Cys<br>425 | Ser        | Val        | Met        | His<br>430 | Glu<br>435 | Ala        | Leu        |
| His        | Asn<br>435 | His        | Tyr        | Thr        | Gln        | Lys        | Ser<br>440 | Leu        | Ser        | Leu        | Ser        | Pro<br>445 | Gly        |            |            |

<210> 396

<211> 445

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 396

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Thr | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ile | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Tyr | Ile | Asn | Pro | Tyr | Asn | Asp | Asp | Thr | Glu | Tyr | Asn | Glu | Lys | Phe |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Lys | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Ser | Ile | Tyr | Tyr | Tyr | Asp | Ala | Pro | Phe | Ala | Tyr | Trp | Gly | Gln |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |
| Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Ser | Ser | Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Thr | Val | Glu | Arg | Lys | Cys | Cys | Val |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Glu | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Val | Val | Ser | Val |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Leu | Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Lys | Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Met | Leu | Asp | Ser | Asp |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |     |     |     |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |



## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que consiste en al menos una, al menos dos, al menos tres o las cuatro secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 4, en el que el polipéptido induce un anticuerpo específico para esclerostina de SEQ ID NO: 1 cuando el polipéptido se administra a un animal.
2. El polipéptido de la reivindicación 1 que consiste en SEQ ID NO: 5.
3. Un método no terapéutico para generar un anticuerpo, que comprende administrar a un animal que es una rata, un hámster, un conejo o un ratón un polipéptido como se define en la reivindicación 1 o 2.
4. Un anticuerpo monoclonal que se une al polipéptido de la reivindicación 1 o 2; se une con esclerostina humana con una constante de disociación de menos de o igual a  $1 \times 10^{-9}$  M determinada por resonancia de plasmón superficial; y aumenta al menos uno de formación de hueso, densidad mineral ósea, contenido mineral óseo, masa ósea, calidad ósea y fuerza ósea en un mamífero.
5. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 4 que es un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fab' o Fv.
6. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 4 o 5, que es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano.
7. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que se une con esclerostina humana con una constante de disociación de menos de o igual a  $1 \times 10^{-10}$  M, menos de o igual a  $1 \times 10^{-11}$  M o menos de o igual a  $1 \times 10^{-12}$  M.
8. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que se une con esclerostina humana con una afinidad, como se determina por resonancia de plasmón superficial, que es al menos 50, 100, 250, 500, 1000 o 10.000 veces mayor que la afinidad por lisozima de clara de huevo de gallina.
9. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de la osteoporosis o la osteopenia.
10. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4-8 para uso en un método de tratamiento de osteopenia, osteoporosis o pérdida de hueso provocada por acondroplasia, disostosis cleidocraneal, encondromatosis, displasia fibrosa, Enfermedad de Gaucher, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Marfan, exotosis hereditarias múltiples, neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta, osteopoiquiosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis, osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso inducida por fármaco anti-epiléptico, hiperparatiroidismo primario y secundario, síndromes de hiperparatiroidismo familiar, pérdida de hueso inducida por ingravidez, osteoporosis en hombres, pérdida de hueso posmenopáusica, osteoartritis, osteodistrofia renal, trastornos infiltrativos del hueso, pérdida de hueso oral, osteonecrosis de la mandíbula, enfermedad de Paget juvenil, melorreostosis, enfermedades óseas metabólicas, mastocitosis, enfermedad/anemia falciforme, pérdida de hueso relacionada con trasplante de órganos, pérdida de hueso relacionada con trasplante de riñón, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, epilepsia, artritis juveniles, talasemia, mucopolisacaridosis, enfermedad de Fabry, síndrome de Turner, Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, lepra, Enfermedad de Perthes, escoliosis idiopática adolescente, enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición infantil, Síndrome de Winchester, Enfermedad de Menkes, Enfermedad de Wilson, enfermedad de hueso isquémica (tal como enfermedad de Legg-Calve-Perthes, osteoporosis migratoria regional), estados anémicos, afecciones provocadas por esteroides, pérdida de hueso inducida por glucocorticoides, pérdida de hueso inducida por heparina, trastornos de la médula ósea, escorbuto, malnutrición, deficiencia de calcio, osteopenia u osteoporosis idiopática, osteopenia u osteoporosis congénita, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, estado posmenopáusico, afecciones inflamatorias crónicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, colitis inflamatoria, enfermedad de Crohn, oligomenorrea, amenorrea, embarazo, diabetes mellitus, hipertiroidismo, trastornos tiroideos, trastornos paratiroides, enfermedad de Cushing, acromegalia, hipogonadismo, inmovilización o inactividad, síndrome de distrofia simpática refleja, osteoporosis regional, osteomalacia, pérdida de hueso asociada con reemplazo de articulaciones, pérdida de hueso asociada con VIH, pérdida de hueso asociada con pérdida de hormona del crecimiento, pérdida de hueso asociada con fibrosis quística, displasia fibrosa, pérdida de hueso asociada con quimioterapia, pérdida de hueso inducida por tumor, pérdida de hueso relacionada con cáncer, pérdida de hueso ablativa hormonal, mieloma múltiple, pérdida de hueso inducida por fármaco, anorexia nerviosa, pérdida de hueso facial asociada con enfermedad, pérdida de hueso craneal asociada con enfermedad, pérdida de hueso de la mandíbula asociada con enfermedad, pérdida de hueso del cráneo asociada con enfermedad o pérdida de hueso asociada con viaje espacial.
11. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en la mejora del resultado de procedimientos ortopédicos, procedimientos dentales, cirugía de implante, reemplazo de articulaciones, injerto de hueso, cirugía cosmética de hueso y reparación de hueso tal como curación de fracturas, curación sin unión, curación de unión retardada o reconstrucción facial.

**A.**

1 AQLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI  
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA  
 101 FGGGTEVVVK RTDAAPTISI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK  
 151 WKIDGSRQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT  
 201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

**B.**

1 QSLEESGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLS YWMNVVRQAP GEGLEWIGTI  
 51 DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNWLG  
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL AFGSAAQTNS MVTIGCLVKG YFPEPVTVTW  
 151 NSGSLSSGVH TFPVAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST  
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT LTPKVTCVVV  
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDDEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL  
 301 NGKEFKCRVN SAAPPAPIEK TISKTGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS  
 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVNQK  
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

Figura 1

# A.

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSASSSVS FVDWFQKPG TSPKRWIYRT  
51 SNLGEVGPAP FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPTTFGAG  
101 TKLELKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNFFYP KDINVKWKID  
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS  
201 TSPIVKSENR NEC

# B.

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSTL TCSFSGFSLT TSGMGVGVWIR HPSGKNLEWL  
51 AHIWDDVKR YNPVLKSRLT ISKDTNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI  
101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGTSLSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW  
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW  
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK  
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
351 YTIPTTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIV  
401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK

Figura 2

**A.**

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSDV YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL  
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDEPW  
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFFPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV  
 151 KWKIDGSRQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA  
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

**B.**

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD  
 51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDS SAVYYCARSH  
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGT VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTLL  
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLL SSVTVPSSTW  
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVVK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFFPKPK  
 251 DVLTTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS  
 301 TFRSVSELPPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV  
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM  
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNNHTE KSLSHSPGK

Figura 3

**A.**

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG  
 51 SSNLEDGVPS RFGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG  
 101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI  
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT  
 201 STSPIVKSEF RNEC

**B.**

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD  
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD  
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL APGSAAQTNS MVTGLGCLVKG  
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFFAVLQSDI YTLSSSVTVP SSTWPSETVT  
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT  
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS  
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTGRPK APQVYTIPPP  
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY  
 401 FIYSKLVNQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

Figura 4

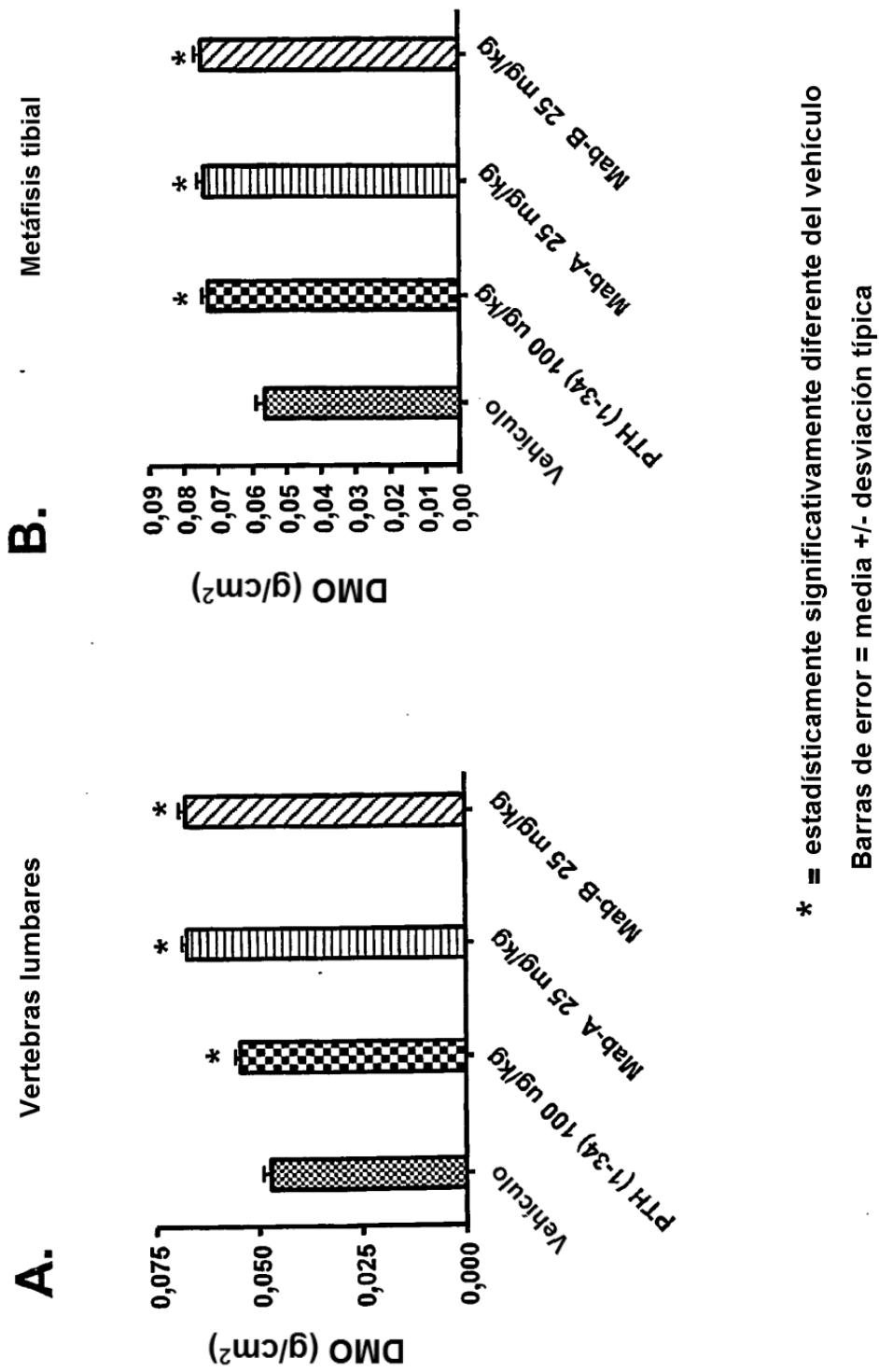
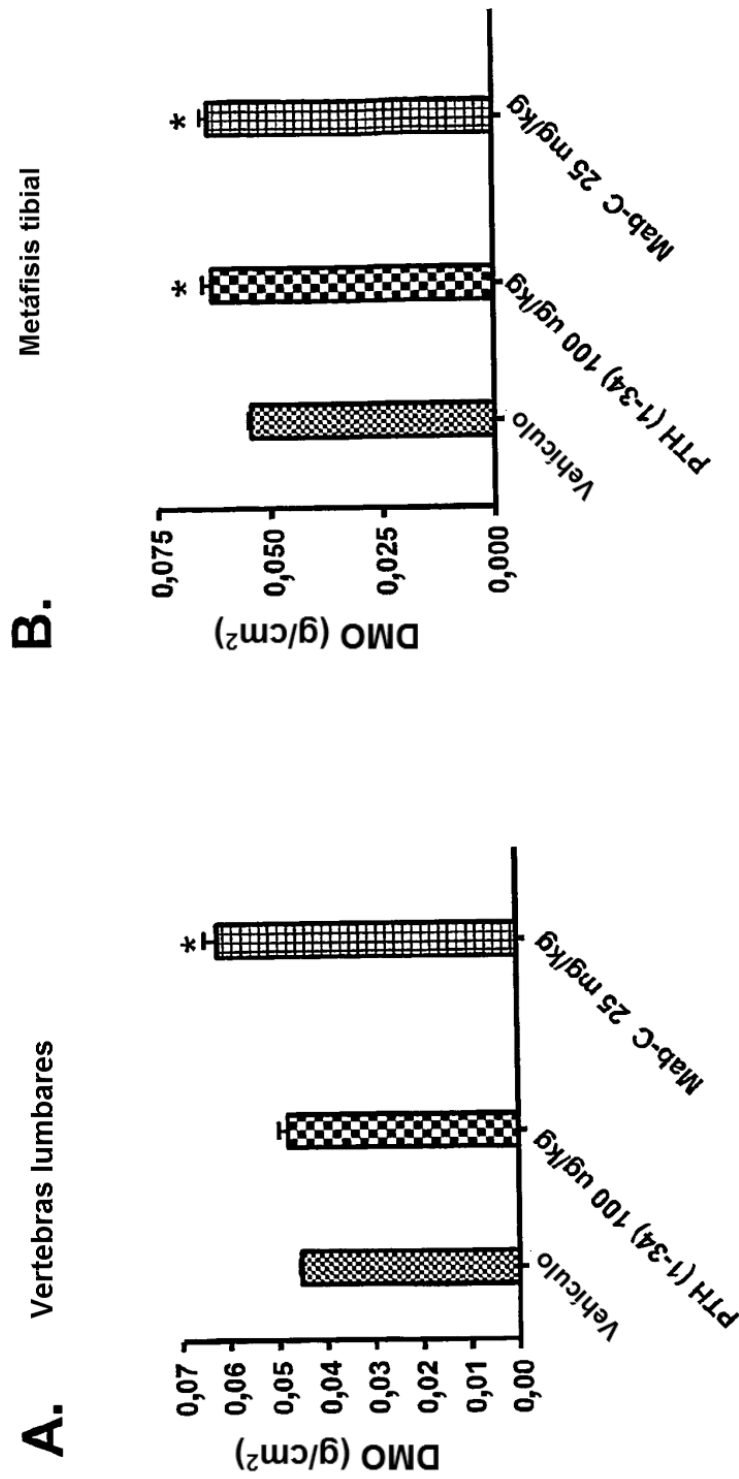


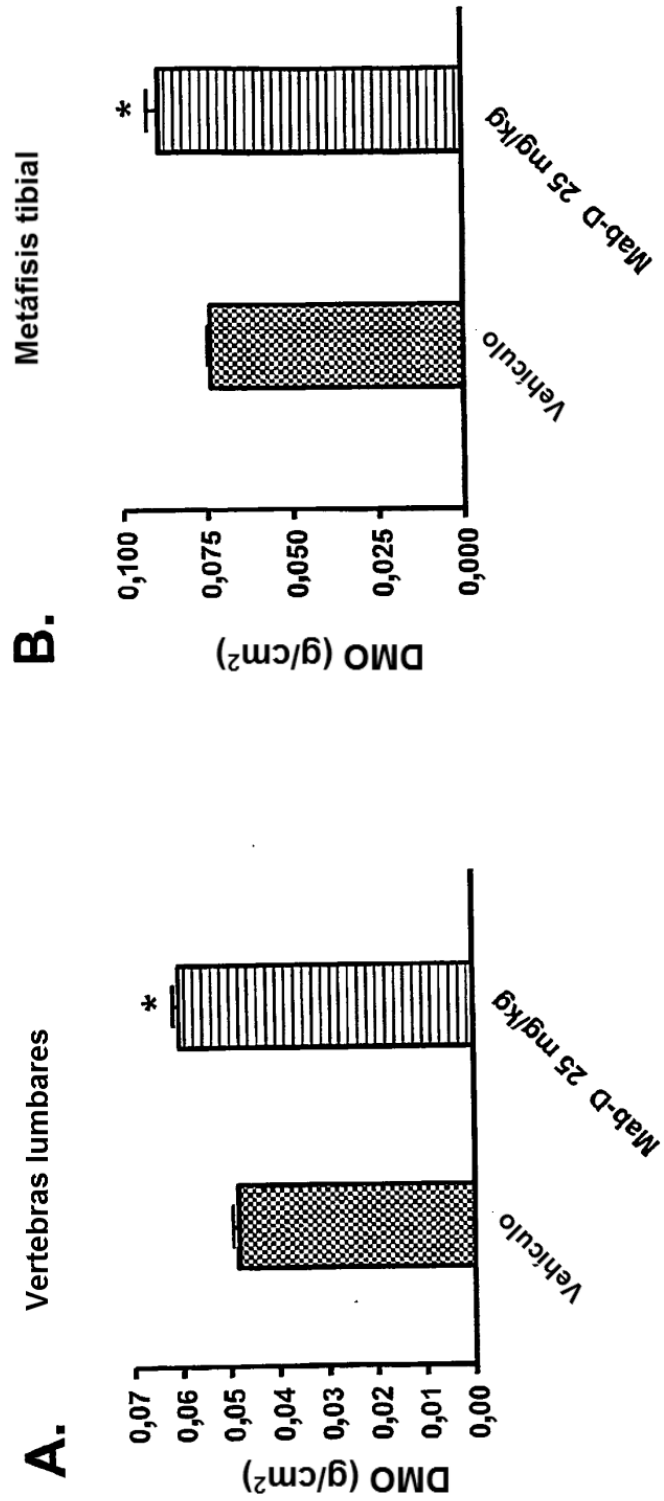
Figura 5



\* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo

Barras de error = media +/- desviación típica

Figura 6



\* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo  
 Barras de error = media +/- desviación típica

Figura 7



1 QGWQAFKND A TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENG RPPHHPEETK  
 51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSKPVTEL VCSGQCGPAR.LLPNAIGRGK  
 101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF  
 151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY  
 1 CAGGGGTGGC AGGCGTTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT  
 51 CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAAC AAGACCATGA  
 101 ACCGGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAAA  
 151 GACGTGTCCG AGTACAGCTG CCGCGAGCTG CACTTACCC GCTACGTGAC  
 201 CGATGGGCCG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG  
 251 GCCAGTGCGG CCCGGCGCGC CTGCTGCCCCA ACGCCATCGG CCGCGGCAAG  
 301 TGGTGGCGAC CTAGTGGGCC CGACTTCCGC TGCATCCCCG ACCGCTACCG  
 351 CGCGCAGCGC GTGCAGCTGC TGTGTCCCGG TGGTGAGGCG CCGCGCGCGC  
 401 GCAAGGTGCG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCCT CACCCGCTTC  
 451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGACTTCGGG ACCGAGGCGG CTCGGCCGCA  
 501 GAAGGGCCGG AAGCCGCGGC CCCGCGCCCG GAGCGCCAA GCCAACCAAG  
 551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC

Figura 8

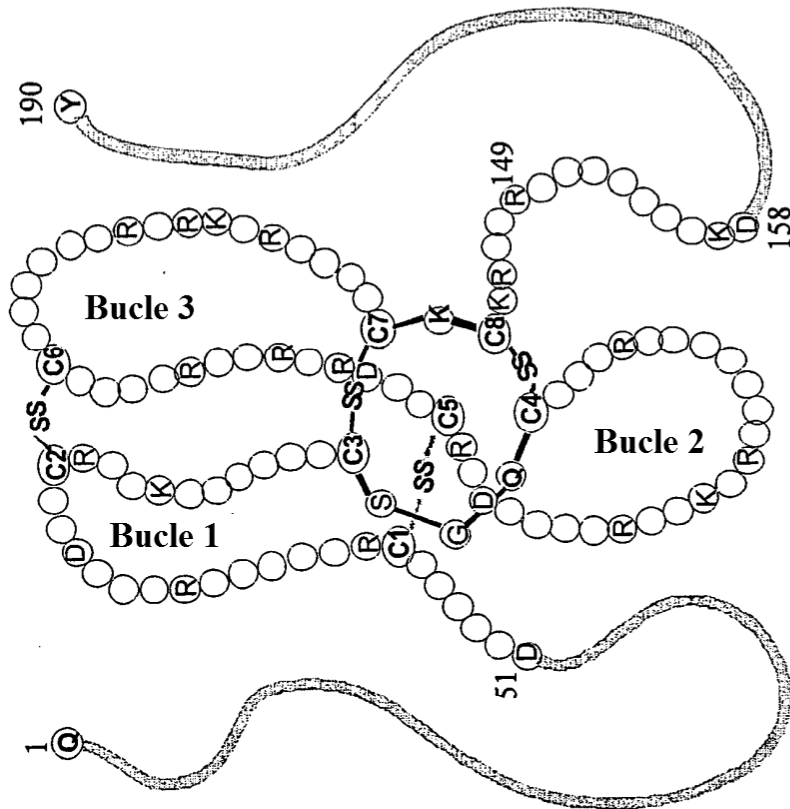


Figura 9

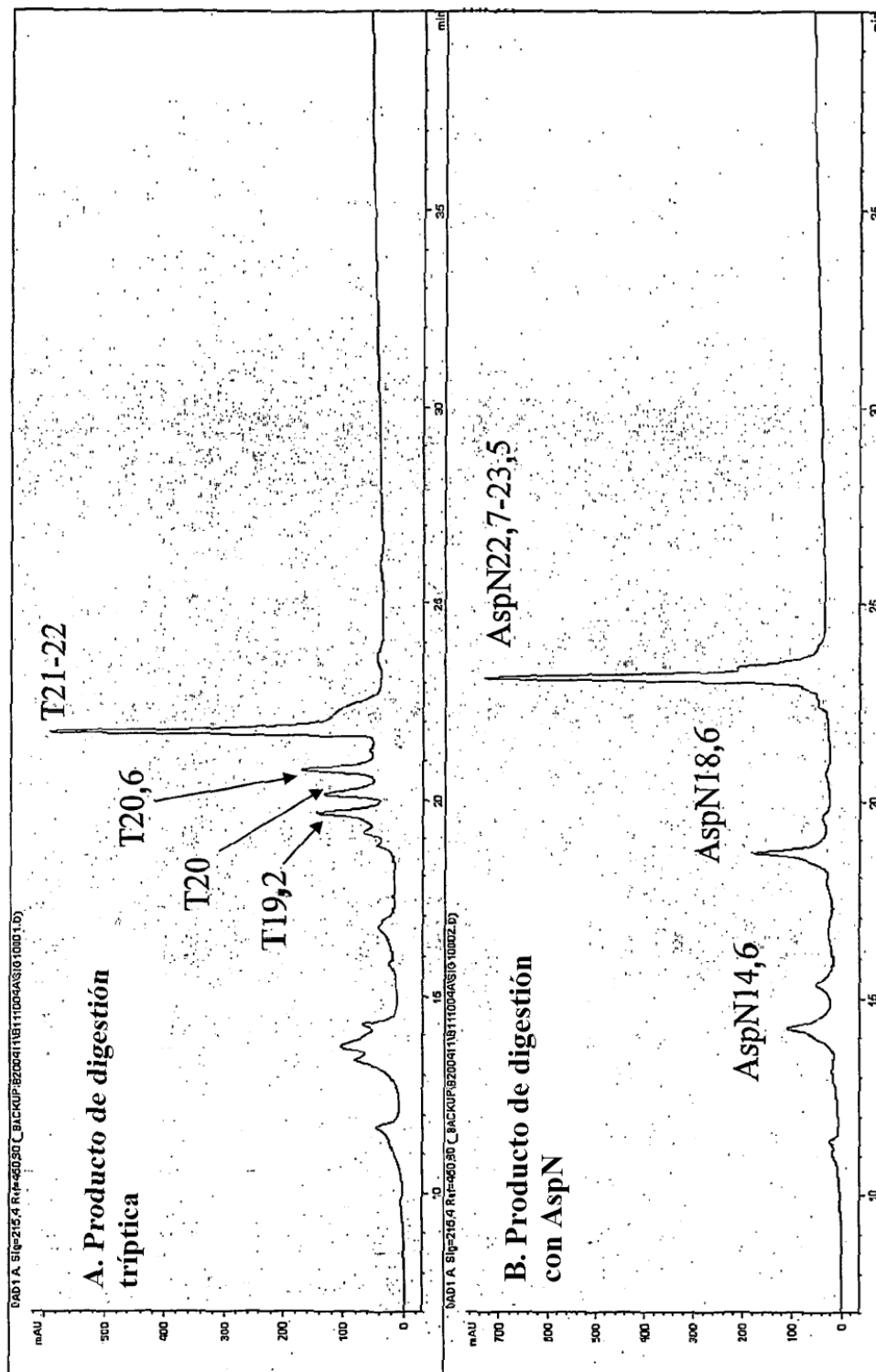


Figura 10

| Péptidos | Pos. sec | Masa obs.                        | Secuencia                                                   |
|----------|----------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| T19,2    | 65-72    | 2146,34                          | 1. YVTGDP CR (910) C2                                       |
|          | 121-132  | (2145,8)                         | 2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6                                  |
| T20      |          | 9620,8 (MALDI); 9638,41 (ESI-MS) |                                                             |
|          | 51-90    | (4419,1)                         | 1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTTEL<br>VCSGQCGPAR          |
| T20,6    | 104-149  | (5226,2)                         | 2. PSGPDER CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA<br>PRARKVRLVA SCKCKRLT R   |
|          |          | 7105,7 (MALDI); 7122,0 (ESI-MS)  |                                                             |
| T20,6    | 51-64    | 3944,5                           | 1. DVSEYSCREL HFTR (1740,9) C1                              |
|          | 101-117  |                                  | 2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206,6) C5                           |
|          | 73-90    | 3177,0                           | 3. SAKPVTTELVC SGQCGPAR (1802,2) C3,C4                      |
|          | 138-149  |                                  | 4. LVASCKCKRL TR (1378,5) C7,C8                             |
| T21-22   |          | 10.147 (MALDI); 10170,3 (ESI-MS) |                                                             |
|          | 51-90    | (4419,1)                         | 1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTTEL<br>VCSGQCGPAR          |
| T21-22   | 101-149  | (5754,8)                         | 2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA<br>PRARKVRLVA SCKCKRLTR |

Figura 11

| Péptidos        | Pos. sec | Masa obs. | Secuencia                                                                                                                      |
|-----------------|----------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AspN14, 6       | 34-47    | 1245, 5   | ENGGRPPHHPF                                                                                                                    |
|                 | 12-25    | 1585, 4   | EIIPELGFYP EPPP                                                                                                                |
|                 | 158-184  | 2964, 5   | DFGTEAARPQ KGRKPRPRAR SAKANQA                                                                                                  |
| AspN18, 6       | 9-50     |           | DATEIIPELG EYPEPPPELE NNKTMNRAEN<br>GGRPPHHPFE TK (Glicopéptido)                                                               |
| AspN22, 7-23, 5 | 51-154   | 11.740    | DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRS AKPVTTEL<br>VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFFR<br>CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA<br>SCKCKRLTRF HNQS |

Figura 12



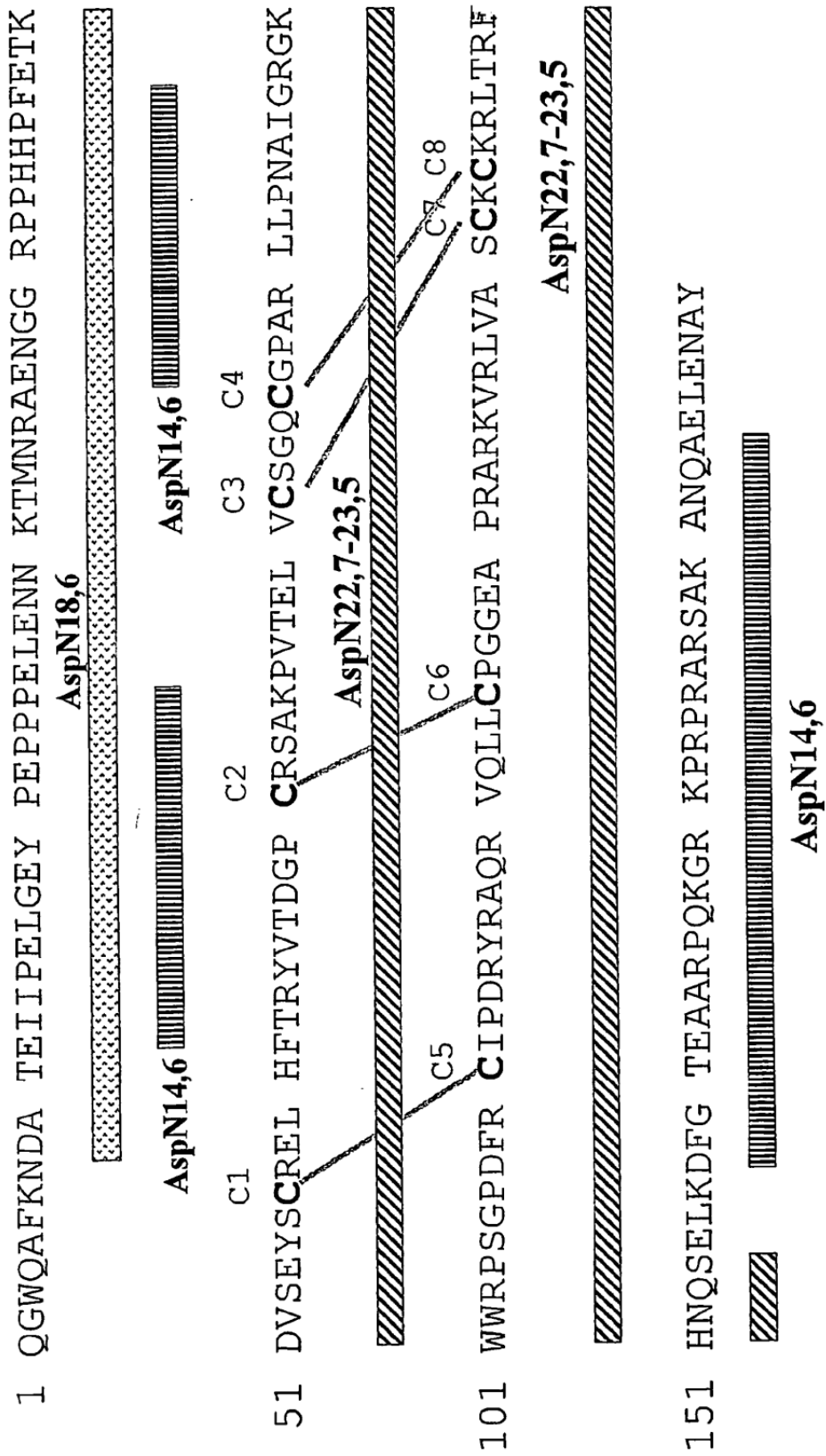


Figura 14

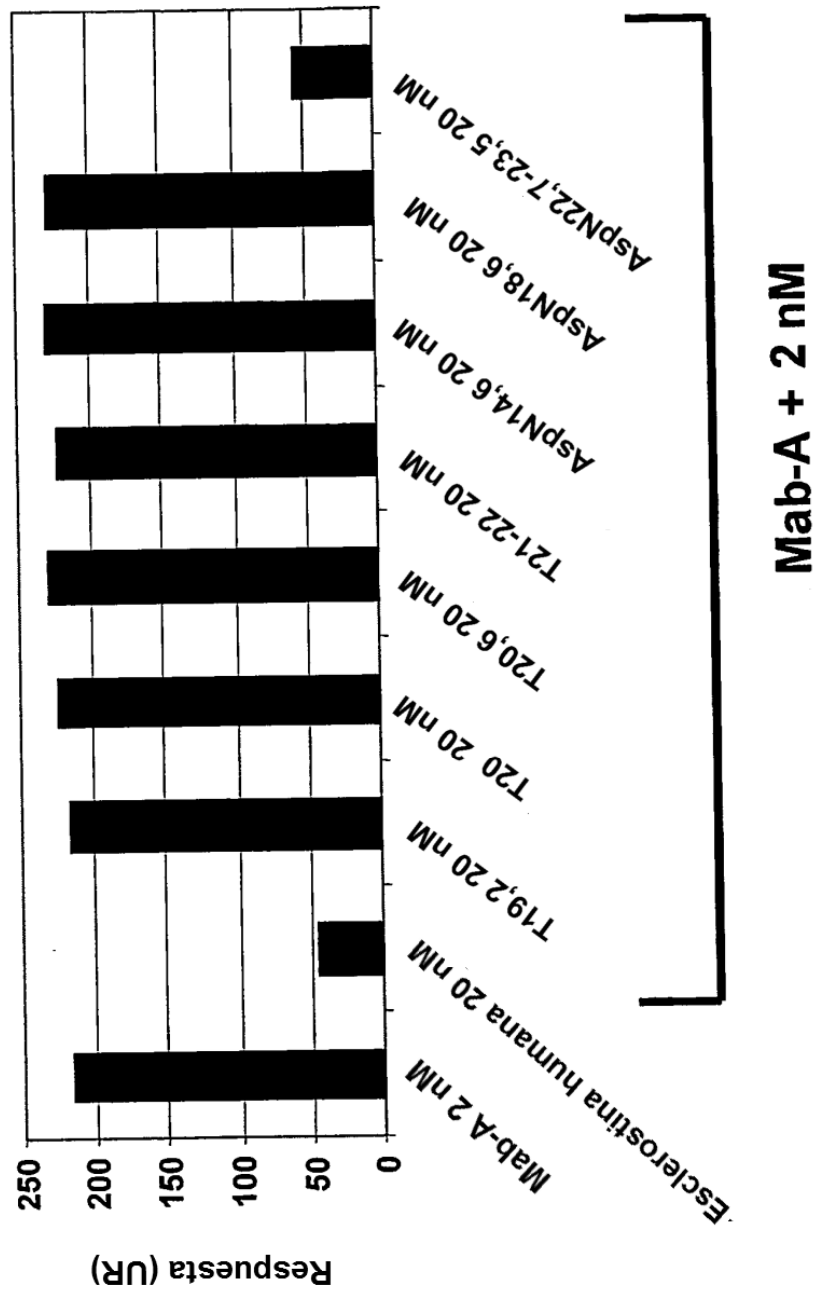


Figura 15



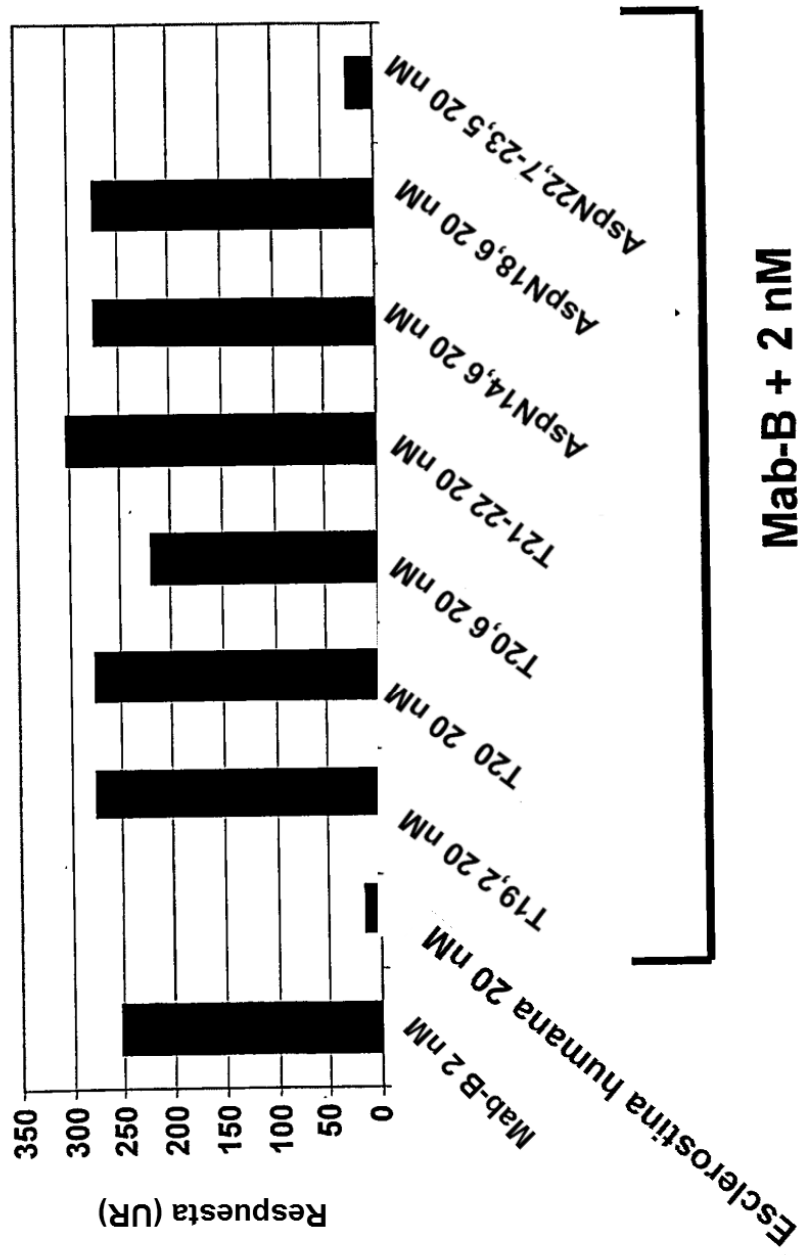


Figura 16

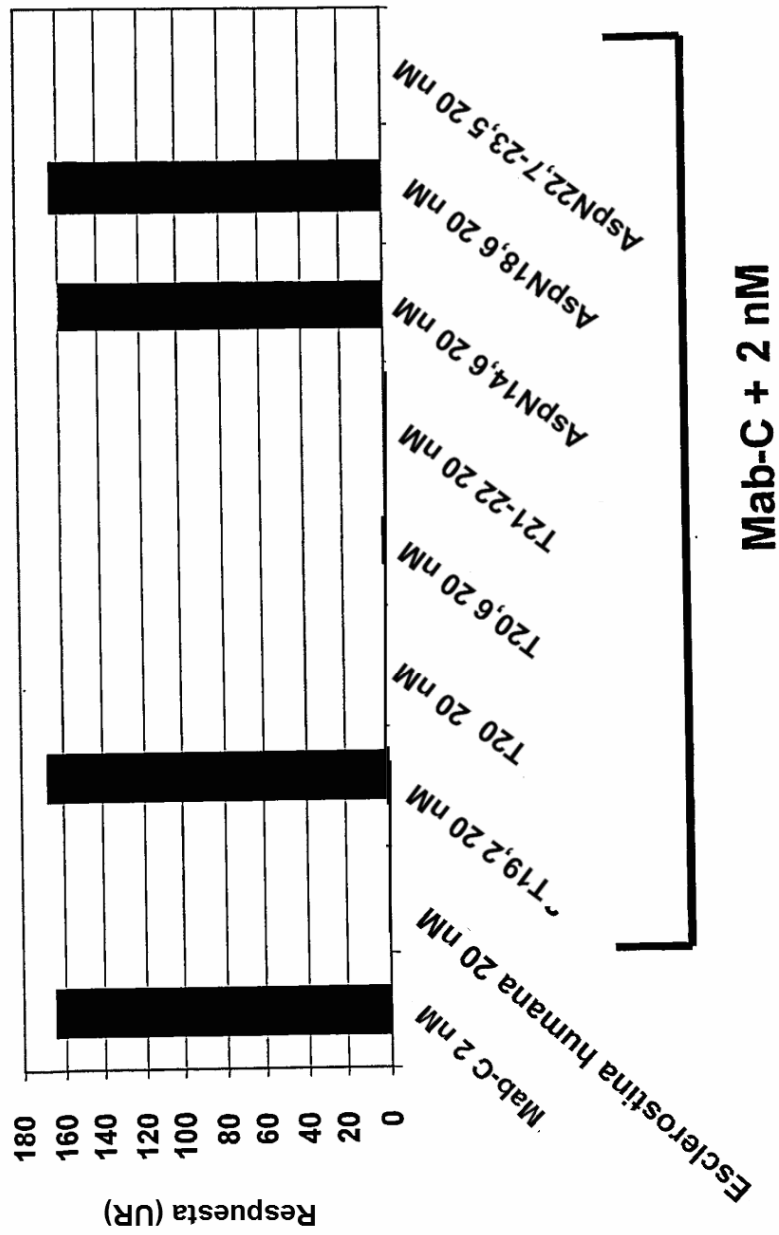


Figura 17

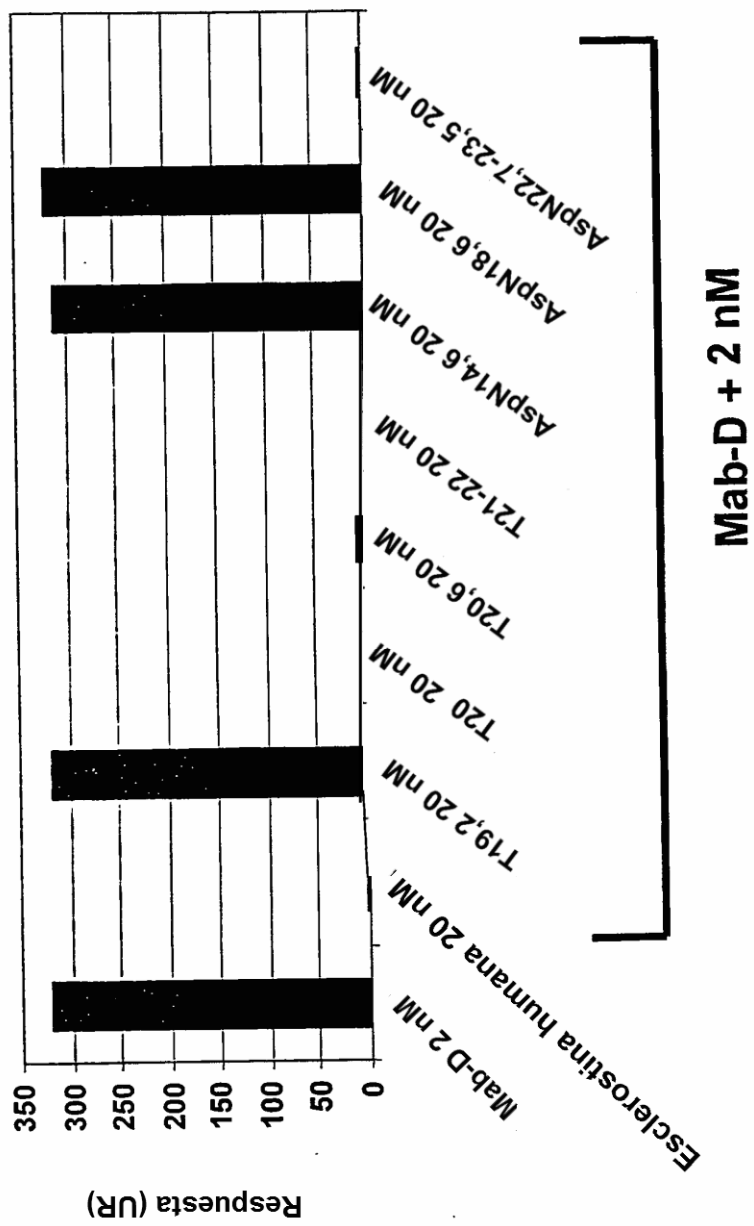


Figura 18

A. Epítipo de bucle 2 para Mab-A y Mab-B

C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

B. Epítipo T20,6 para Mab-C y Mab-D

DVSEYSC1RELHFTR    SAKPVTELVC3SGQC4GPAR  
 WWRPSGPDFRC5IPDRYR    LVASC7KC8KRLTR

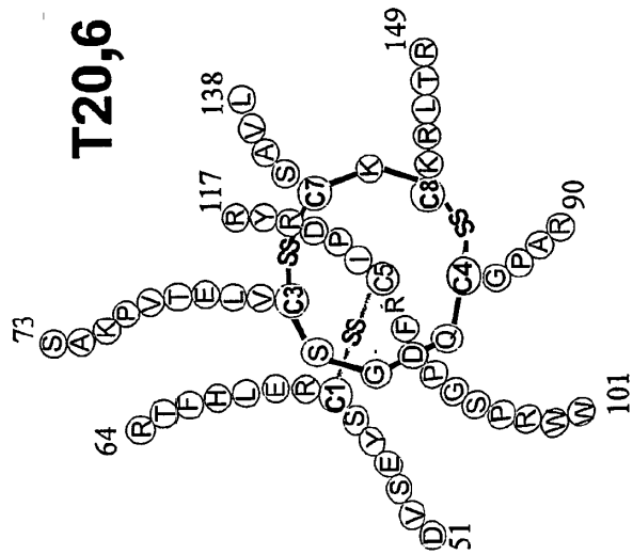


Figura 19

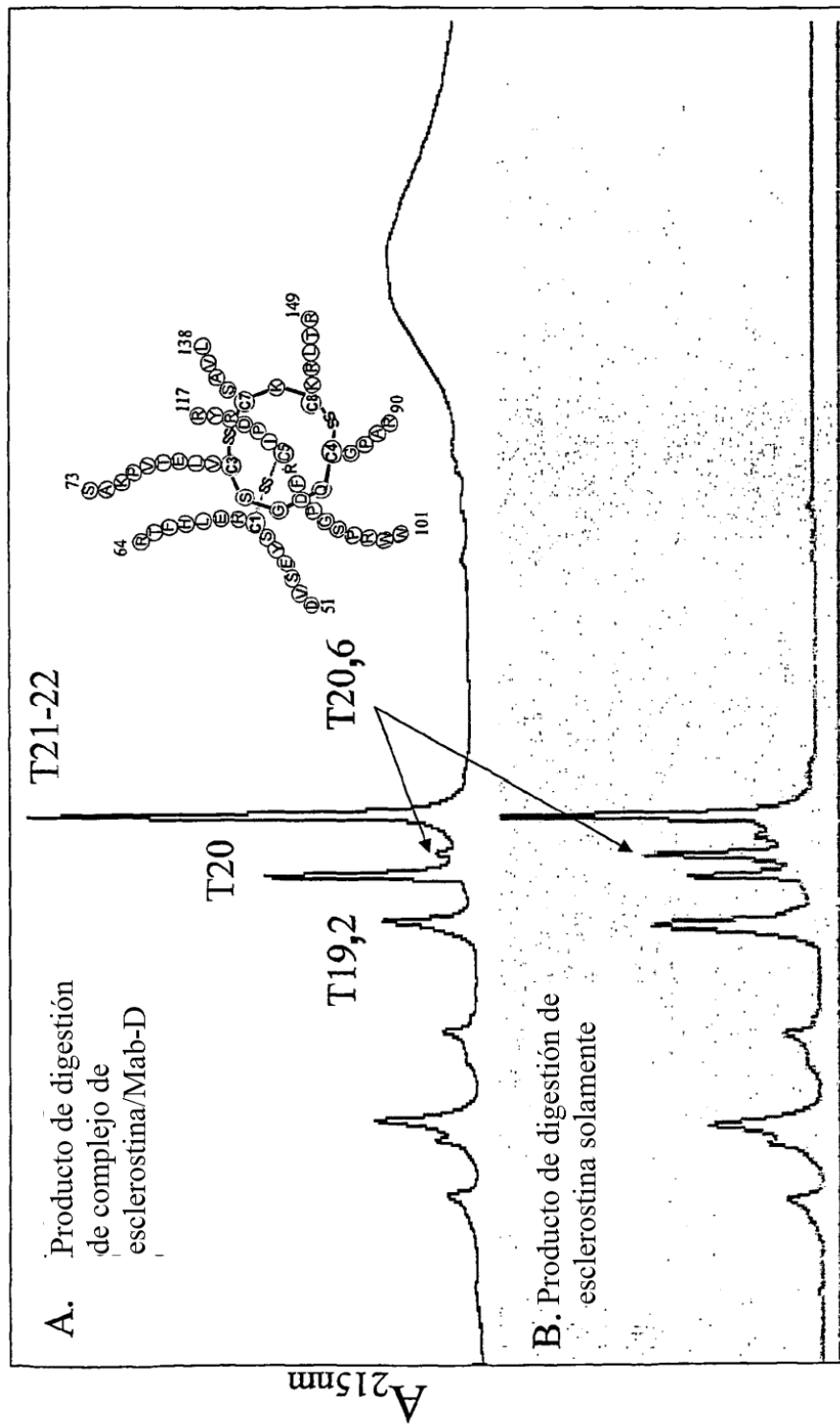
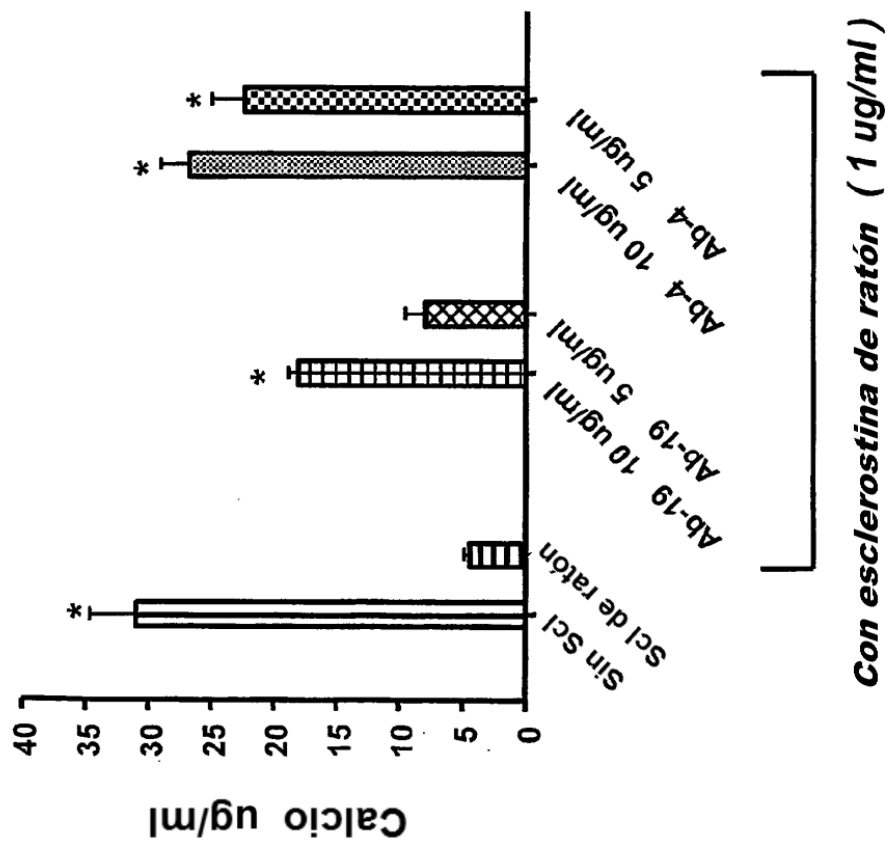


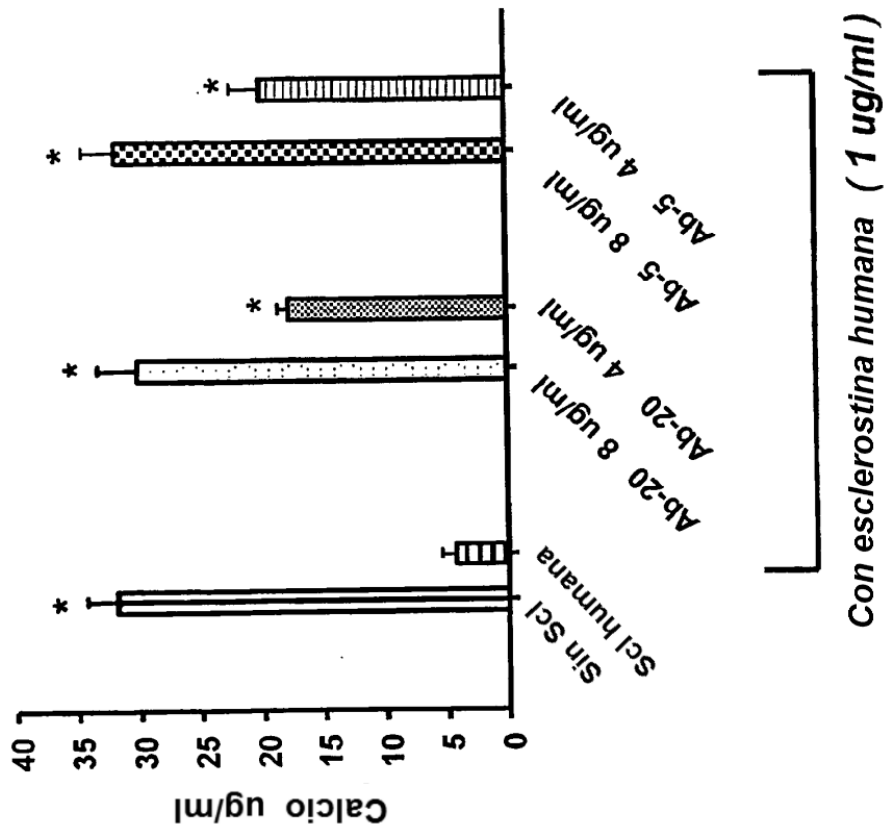
Figura 20





\* = estadísticamente significativamente  
diferente del grupo Scl de ratón  
Barras de error = media +/- ETM

Figura 22

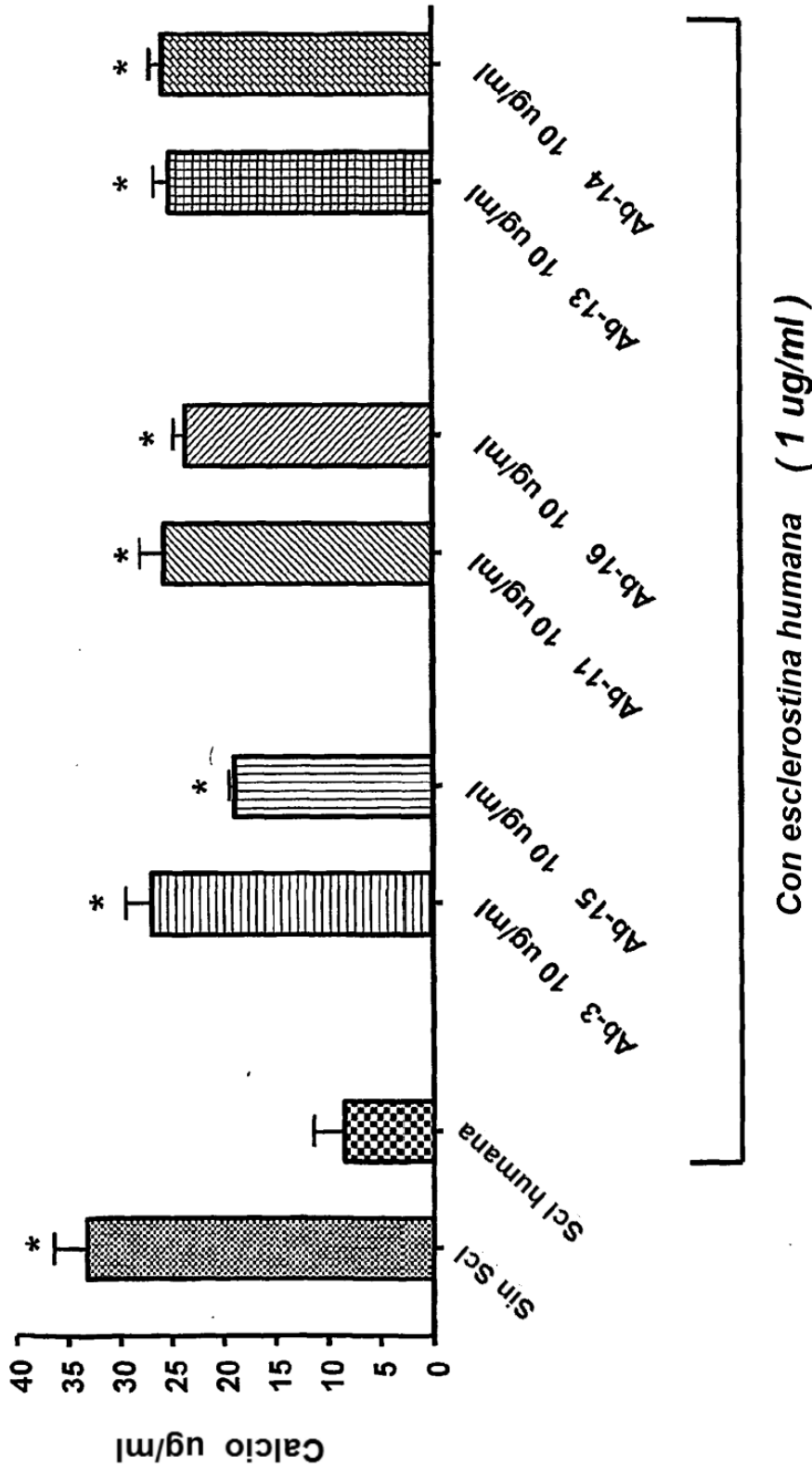


\* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl humana

Barras de error = media +/- ETM

Figura 23





\* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl humana

Barras de error = media +/- ETM

Figura 24

