

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 643**

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 10014373 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2301961**

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:
17.07.2017

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

Observaciones:

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

ES 2 624 643 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 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.
- La divulgación se refiere a métodos para obtener epítomos adecuados para su uso como inmunógenos para generar,
 40 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 divulgación 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 tríplica de esclerostina humana, y la proteína puede aislarse por fraccionamiento de HPLC.

5 La divulgación se refiere además a la parte inmunogénica T20,6 de esclerostina humana que comprende 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:

- 10 (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.

15 La divulgación 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:

- 20 (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.

25 La divulgación se refiere además a un polipéptido que consiste esencialmente en una proteína esclerostina humana de SEQ ID NO: 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.

30 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).

35 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).

40 La invención se refiere a:

(1) un método para producir un polipéptido que es una parte inmunogénica de esclerostina humana que comprende las etapas:

- 45 (a) tratar esclerostina humana para conseguir digestión tríplica completa;
 (b) recoger la muestra de digestión tríplica 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
 50 (c) purificar la parte inmunogénica.

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

- 55 (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
 60 (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:

- 65 (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

- 5 (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,

10 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

- 15 (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,

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

50 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,
15 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
20 del mismo neutraliza la esclerostina.

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,
25 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.

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.

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.

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.

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)).

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).

60 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. 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). 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. n° MAB1406; monoclonal de rata: 2006 cat. n° MAB1589). Las Patentes de Estados Unidos N° 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')₂, 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 N° 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')₂. 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 N° 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 1×10^{-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_H-V_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 C_{H1} 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 C_{H1} y C_K, respectivamente. El dominio C_{H1} 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 C_{H2} y C_{H3} 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, dímica, 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. Enzymol.*, 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 eliminan 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.

5 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.

20 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, deleciones 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, Post1, 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.

65 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 procarionta, 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); Picksley *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 anti-esclerostina 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.

En ciertas realizaciones, se selecciona un linfocito B que produce un anticuerpo anti-esclerostina humana y se clonan 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); Alting-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 polinucleotídicas 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 λ ImmunoZap™ (H) y λ 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 λ ImmunoZap(H) y λ 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 una realización, en un hibridoma, las regiones variables de un gen que expresa un anticuerpo monoclonal se amplifican 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_{Ha}, V_{Hb}, V_{Hc}, V_{Hd}, C_{H1}, V_L y C_L). 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_H y V_L 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 1×10^{-7} M, menor de o igual a 1×10^{-8} M, menor de o igual a 1×10^{-9} M, menor de o igual a 1×10^{-10} M, menor de o igual a 1×10^{-11} M o menor de o igual a 1×10^{-12} M.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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).

35 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.

40 Ab-D

45 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.

50 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 RFGSRYGTD FTLTSSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP 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 ATTAATTTAA
 101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGGAAAGGCTC CTAAGCTCCT GATCTATGGT
 151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGTG 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 GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGCGTCTCTG 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 TDFLTLISSL
 101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPTVSIF PPSSEQLTSG
 151 GASVVCFLNN FYPKDINVKW KIDGSERQNG VLNSWTDQDS KDSTYSMSST
 5 201 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
 10 151 ACTAGCATTAA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA
 201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT
 251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTCA CTCTACCAT 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 CTTACCCAT TGTC AAGAGC 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:

15

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGEITY.NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWVSETVT
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQPREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRP APQVYTIPPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
 401 FIYSKLVNOK 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 CACATTCACT 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 CTGCTGCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTCAGGGC
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA GTCTGACCTC TACTCTCTGA
 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 GAACTTCCA 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 CAGCCATCA 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 AVYYCARDY DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA
 151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKG Y FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP
 251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH
 301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAPIEKT
 351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG
 401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLNVQKS 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 ATTCACTGAC
 151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAGCC 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 AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA
 701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGTAAGC 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 ATCTCCAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTCC
 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)
- CRD-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 **KWKIDGSERQ** 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 GTGTTAG (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 **KWKIDGSERQ** 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 ACCCAAATC 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 GTGTTAG (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 EVQLQDSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFGGTTY NOKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIV
 401 DTDGSYFIYS KLVNQSWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE 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 CACATTCACT GACTGCTACA
 101 TGAAGTGGGT 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 GCTGCCAAA CTAACCTCAT 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 ACTTCCGCT 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 AGTGG AATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA 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 MDYWGQGTSV TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPPKPD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAF
 351 APIEKTISK T KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 5 451 EGLHNHHTTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

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 AACAACTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAAGAGCC 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 GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGA ACT TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT
 1051 GCCCCATCG 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: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:

15 CDR-L1: KASQSVDDYDGDSYN (SEQ ID NO: 48)
 CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 49)
 CDR-L3: QQSNEDPWT (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 DNNWLA WFQQ KPGQPPKLLI
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
 101 FGGGTEVVVK **RTDAAPT**VS**I FPPSSEQL**TS **GGASVVCFLN NFYPKDIN**VK
151 WKIDGSER**QN GVLNSWTDQD SKDSTYS**MSS **TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT**
 5 **201 HKTSTSPI**VK **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 GATAACAAC
 101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAGGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT
 151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG
 201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG
 251 ATGCTGCCAC TTACTIONGT CAAGGCGCTT ATAATGATGT TATTTATGCT
 301 TTCGGCGGAG GGACCGAGGT GGTGGTCAA CGTACGGATG CTGCACCAAC
 351 TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT GGAGGTGCCT
 401 CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT CAATGTCAAG
 451 TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGTCCTGA 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 VKRTDAAPT VSI**FPPSSEQL**
 151 **TSGGASVVCFLN**NFYPKDIN **VKWKIDGSE**R**QNGVLNSWTD QDSKDSTYS**M
 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 GGGCCCCAC 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^YWMN^WVVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRIDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW
 151 NSGSLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCVVV
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTOPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
 301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRP KAPQVYTIPPP 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 CGGAACCATT
 151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAG GCCGATTCAC
 201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA
 251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTTGTGGGGC
 301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT
 351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCA 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 CGGAGAATA 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 PQVYTIPPK EQMAKDKVSL TCMITDFPE 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 AACCATTTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAAGGCC
 251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT
 301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTC TGTGCCAGAA ATTGGAACTT
 351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC
 401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCAAAC TAACTCCATG
 451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT
 501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG
 551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC
 601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCC ACCCGGCCAG
 651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTTGTAAGC
 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 GCAGCTTCC
 1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT
 1051 CCACAGGTGT ACACATTCC ACCTCCAAG 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 GGTAATGA (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: TIDSGRDTYASWAKG (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:

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
 GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC

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

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

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYDNNWLA
WYQOKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQAYN
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
TCTCTTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCGGAGGCCGTA
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTCACCATTTCGCGACAACCTCCAAA
AATACCATGTACCTCCAGATGAACTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:76)

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

METGLRWLLLVAVLKGVHCEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYWMNWVR
QAPGKGLEWVGTIDSGGRTDYASWAKGRFTISRDN SKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC
ARNWNLWGQGLVTVSS (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: QGAYNDVTYA (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 QIVLTQSPFI VSASPGEKVT LICSAASSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGFVGP PAR FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQOR STYPPTFGAG
 101 TKLELKRADA **APT**VSIFPPS **SEQLTSGGAS** **VVCFLNNFYP** **KDINVKWKID**
 151 **GSERQNGVLN** **SWTDQDSKDS** **TYSMSSTLTL** **TKDEYERHNS** **YTCEATHKTS**
 201 **TSPIVKSENR** **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 TCTCTCACAA TCAGCCGAAT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
 251 CTTATTACTG CCAGCAAAGG AGTACTTACC CACCCACGTT CGGTGCTGGG
 301 ACCAAGCTGG AACTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCC 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 VT LICSAASS
 51 VSFVDWFQOK PGTSPKRWIY RTSNLGFVGP ARFSGGGSGT SHSLTISRME
 101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
 201 TLTKEYERH 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 TGTCTCTCAC 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 TTAGTCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC

351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAACT 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 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 ILOPSQTL~~SL~~ TCSFSGFSL~~S~~ TSGM~~G~~VGWIR HPSGKNLEWL
 51 AHIWDDV~~KR~~ YNPVLKSRLT ISKDTNSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
 101 E~~DFDYDEEY~~Y AMDYWGOGTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSM~~VTL~~
 151 GCLVKG~~YFPE~~ PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKV~~DK~~ KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVL~~TITLTPK~~ VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
 401 DTDGSYFVYS KLVN~~VQKSNWE~~ 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 GCTGCCCAA 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 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 ACTTTCGGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAAATGG GCAGCCAGCG GAGA ACTACA 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 HIWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
 101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQGTSV IVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFV
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPI MD 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 TTA~~CT~~TCTTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
 51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
 101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTTC 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 GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGA~~ACT~~C 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 TTACTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGA~~ACT~~T 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 A~~CACT~~CAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTTCGT CTACAGCAAG C~~CAAT~~GTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCC 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: TSGMGVG (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: SAS~~SV~~SFVD (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:

5

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 YMHWYQOKPG SSPKPWIYAT
 51 SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQOW SSDPLTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:117)

10

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

1 CAAATTG TTC TCTCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA
 51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT
 101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCTGGAT TTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
 201 GACCTCTTAC TCTCTCACAA 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)

15

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

1 MDFQVQIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS
 51 VYYMHWYQOK PGSSPKPWIY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

20

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 TGCACGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTACTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGACTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC
 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 ~~DYPIHWVKQR~~ PEQGLEWIGR
 51 ~~EDPEDGESDY~~ ~~APKFQDKAIM~~ TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED
 101 ~~YDGIYTFEPY~~ WGQGLVTVS ~~AAKTPPSVY~~ ~~PLAPGSAQT~~ NSMVTLGCLV
 151 ~~KGYFPEPVTV~~ ~~TWNSGSLSSG~~ ~~VHTFPAVLQS~~ ~~DLYTLSSSVT~~ ~~VPSSTWVSET~~
 201 ~~VTCNVAHPAS~~ ~~STKVDDKIVP~~ ~~RDCGCKPCIC~~ ~~TVPEVSSVFI~~ ~~FPPKPKDVLV~~
 251 ~~ITLTPKVTCV~~ ~~VVDISKDDPE~~ ~~VQFSWFVDDV~~ ~~EVHTAQTPR~~ ~~EEQFNSTFRS~~
 301 ~~VSELPIMHQD~~ ~~WLNKKEFKCR~~ ~~VNSAAFPAPI~~ ~~EKTISKTKGR~~ ~~PKAPQVYTIP~~
 351 ~~PPKEQMAKDK~~ ~~VSLTCMITDF~~ ~~FPEDITVEWQ~~ ~~WNGQPAENYK~~ ~~NTQPIMDTDG~~
 401 ~~SYFIYSKLVN~~ ~~QKSNWEAGNT~~ ~~FTCSVLHEGL~~ ~~HNHHTKSL~~ ~~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 CAACATTA AAA GACTACTTTA
 101 TACTACTGGGT 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 TGCCCAA ACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGA ACT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTITGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCC ATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAAA 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 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCTCTG 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 GQGLTVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCTV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFP 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 CTTCTTCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG
 101 GGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC
 151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC 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 CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG

501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCAGAAG TATCATCTGT CTTTCATCTC 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 AACAGTGACAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CCTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID
 NO:124)

5 Ab-3

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

10 Cadena Ligera de Ab-3

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

1 EIVLTQSPAL MAASPGEKVT ITCSVSSSTIS SNLEHWFQOK SDTSPKPWIY
 51 GTSNLAAGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 AGTKLELRRR *DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNMF YPKDINVKWK*
 151 *IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK*
 201 *TSTSPIVKSF 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 TGCACCTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTTAT
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG
 251 CTGCCACTTA TTAAGTCAA CAGTGGAGTA GTTACCCACT CACGTTCCGC
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
 351 CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA
 501 GGACAGCAA 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 WKIDGSRQN 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 CATTGTGTC AGTGGAGAAA TTGTGCTCAC CCAGTCTCCA GCACTCATGG
 101 CTGCATCTCC GGGGGAGAAG GTCACCATCA CCTGCAGTGT CAGTTCAACT
 151 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTCAG ACACCTCCCC
 201 CAAACCCTGG ATTTATGGCA CATCCAACCT GGCTTCTGGA GTCCCTGTTT
 251 GCTTCAGTGG CAGTGGATCT GGGACCTCTT ATTCTCTCAC AATCAGCAGC
 301 ATGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGTCAACAGT GGAGTAGTTA
 351 CCCACTCACG TTCGGCGCTG GGACCAAGCT GGAGCTGAGA CGGGCTGATG
 401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTCTTGAAC AACTTCTACC CAAAGACAT
 501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGTCCTGA
 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)

10 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 YEDVWGAGTT ITVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPOV
 351 YTIPTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIV
 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 GAGGTTGAGC TGCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTTGTGAGGC CAGGGGCCTT
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACATTAAG GACTTCTATC
 101 TACTACTGGAT 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 GCTGCCAAA CTAACCTCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTGCAGT
 5 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTACCTG 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 ACGCAACCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTACCTG 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 DPENGDLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISKT KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTEK 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 CCGAAGTTC
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTACTGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAAGTCC 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 GTGCTACCA TTA CTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 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 CTCCAAGGA 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

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

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

10 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 AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA 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 TGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
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 PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:135)**

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

**1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT**

101 CTCTGGGAGA CAGGGICTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT
 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 AGCTATACTT 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 EVQLQOSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKLEWIGĒ
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARĒG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLGĒC
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSS VTVPSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLNHHTEKS 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 TACATTCCT GACTACAACA
 101 TGCCTGGGT 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 CAACTA ACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGA ACTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAGT 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 GGAGTTCAA 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)

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

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNN GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD 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:

10

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 GACTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTC AAGGGCT 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 ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTC AACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCA AACC AAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC CTGGTAAATG

1401 A (SEQ ID NO:140)

Ab-4 se humanizó para generar Ab-5.

5

Ab-5

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

10

Cadena Ligera de Ab-5

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

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

15

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 CATTACTAT
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCTCCT CCTCCAACCA GAAGATTTTG
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GCGGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT
 351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTGC TCTGTTGTGT
 401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG
 451 GATAACGCC TCCAATCGGG TAACTCCAG 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 MDMRVP AQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRASQD
 51 ISNYLNWYQQ KPGKAPKLLI YYTSRLLSGV PSRFSGSGSG TDFLTISL
 101 QPEDFATYYC QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
 151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSLST
 201 LTLKADY EK 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 ATTTCCA ACT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA
 201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT
 251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTCA CACTCACTAT TTCCTCCCTC
 301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC
 351 ATACACATTC GCGGCGGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG
 401 CACCATCTGT CTTATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
 451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCA 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 DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTPE VTCVVDVSH 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 DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ

5 ID NO:392)

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 CTGGTATTC 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 CAGTCTCAG
 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 TGGTGGTGGGA
 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 TCTACCCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGGG
 1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAATAACA AGACCACACC TCCCATGCTG
 1201 GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACCG TGGACAAGAG
 1251 CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCTGTGATG 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 QTYTCNV DHK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP
 251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
 301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
 351 APIEKTISKI KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 401 EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 5 451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

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

1 ATGGACTGGA 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 TTCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
 501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
 551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GGCCTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTACAG
 601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
 651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
 701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCACCG
 751 TGCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAA
 801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG
 851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG
 901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACCAGGACT
 1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA
 1051 GCCCCATCG 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 CCTTCTTCTC CTACAGCAAG CTCACCGTGG
 1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

5 Dominios variables de Ab-5:

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

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQOKP GKAPKLLIYY
 51 TSRELSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDILPYTFGG
 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 CTATTTCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTA 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 **DYNMH**WVRQA 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 TACATTTACA 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 CTGGTATTTG 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: EINPNSGGAGYNQKFKG (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)

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

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

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS **NYLN**WFQQKP DGTLKLLIFY
 51 **TSRLHS**GVPS RFGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ **GDTLPYTFGG**
 101 **GTKLEIRRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI**
151 DGSERQNGVL 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 GATGGAAGTCA TTAAACTCCT GATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG 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 NYLNWFQKP DGTLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
 101 EDIATYFCQQ GDTPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 5 201 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 GATGGAAGTCA TTAAACTCCT
 201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG 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)

10

Cadena Pesada de Ab-6

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

1 EVQLQDSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKSLEWIGE
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLV
 101 YDGSYEDWYE DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL 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 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 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 GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 5 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA 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:154)

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

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQONQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTNWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTEKSL 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 TCTCTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG G TACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGAÇA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 5 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC 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)

5

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 GATGGAAGTT TAAACTCCT 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 CACCCTCAGG TTGACCAAGG
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID
 NO:158)

10

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)

15

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 GATGGAAGTT TAAACTCCT
 201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC

351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTAC 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 VSSAKTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLCG
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI 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 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 CACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGTTGGTA ATTAÇGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGA ACTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAGT 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 GGAGTTCAA 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 CTCTCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID
 NO:162)

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

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWMKQNQ GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCM TD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTEKSL 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 ATTCACTGAC
 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 CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTTAA GGTACAGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC 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 TCCCCTCTC CTGGTAAA

(SEQ ID NO:164)

Ab-8

5 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

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

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQOKP DGTFKLLIFY
 51 [TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151 DGSERQNGVL 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 GATGGAAGTCT 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 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 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI 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 CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCT 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 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)

10 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 TVDKSSTFAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT
 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 CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCCTGGGT 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 CCGCAACGT 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 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG
 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 YNMHWVKQKQ GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAQ 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 ATTCACTGAC
 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 GACTTTCGAT 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 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 CCATCTCCA AACC AAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGA ACTAC AAGA AACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC 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 PKDINVKWKI
 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 AATTATTTAA
 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 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: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 PKDINVKWKI 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 TAAACTCCT
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGG TGGAATAAAA 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 TCAACTTAC 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 EVQLQDSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQT QGKTLIEWIG
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC
 151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT
 201 ITCNVAHPAS STKVDKKIEP RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI
 251 KDVLMISLSP MVTCVVVDVS EDDPDVHVSFVNNVEVHTA QTQTHREDYN
 301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKGPPVRAPO
 351 VYVLPPPEEE 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 TACATLCACT GACTACAACA
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACGAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAACTCTGG
 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 ATGGTCTTCTA CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCAGTG GTCCACGAGG
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTA
 (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 VWGAGTTVTV SSAKTTAPSV
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMLSLSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL
 351 PAPIERTISK PKGPVRAPQV YVLPPPEEEM TTKQVTLTCM ITDFMPEDIY
 401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV
 5 451 HEGLHNHHTT KFSRTPGK (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 GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA 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 ATGGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTACCCGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CTTGTCCAGT 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 TGGTGGTGGG 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 GTGGAGTGGG 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 GDELPLYTFGG
 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:

15

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT TATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
 301 GGGACCAAAC TGGAATAAA 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 CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTTCAGTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAATAAA 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:

15

1 EVQLQDSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLIEWIG
 51 INPNSGGAGY NOKFKGKATL TVDKSSTAY 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 CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFCTSVLHE GLHNHHEKLS 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 TACATTCACT GACTACAACA
 5 101 TGCCTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CAAAACGAC 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 TGCCACCCG 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 AGCAGTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGAAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG
 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:186)

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

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQONQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSLTCMITD 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 ATTCACTGAC
 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 ATTGGGCTAC 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 TGTCCTGCAG
 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 TGACTIONTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCACTCTC 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 YIHWFQOKPG SSPRSWIYAT
 51 SNLASGVPGR FSGSGSGTYSY SLTISRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 5 201 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 CAAATTGTTTCTCCAGTC TCCAGCATTCTGTCTGTAT CTCCAGGGGA
 51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
 101 GGTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGGTTCGC TTCAGTGGCA 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 ISYIHWFQOK 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 TACTACTGGT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAGATC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTCGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG
 301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGACTGATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCATTGT 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 ~~DY~~YTHWMKQR PDQGLEWIGR
 51 ~~VD~~PDNGETEF APKFPKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED
 101 YDGYTWF~~Y~~ WGQGLVTVS AAKTTPPSVY ~~PL~~APGSA~~AA~~QT NSMVTLGCLV
 151 ~~KGY~~FPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTW~~P~~SET
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL~~T~~
 251 IITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQ~~T~~QPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNKKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSL~~S~~ 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 TACTACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
 201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCAA CACAGCCTAC CTACAACCTCA
 251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAA~~AA~~CT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGA~~AA~~CT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGA~~CT~~ GTCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC

601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA 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 TGCCCCCADC 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 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 YYIHWKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEFK PKFPGKATFT TDTSSNTAYL
 101 QLRGLTSEDY AIYYCGREDY DGTYTWFYVW GQGTLVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTQVVDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFE PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 5 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

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 CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCAGAAG TATCATCTGT CTCATCTTC CCCCCAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTGTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAAGTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCAA 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 AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 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 LSASLGDRVT ISCRASQDIS
 51 NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ
 101 DDAATYFCQQ GDTLPTYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL 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 TVTWNSGSL SSGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAQVYT
 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 CACATTCCT GACTACAACA
 101 TGCCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAACGAC ACCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAGT 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 GGAGTTCAA 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 AATACTTCA 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 MGWSWTFLEFL LSGTSGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWMKQONQ GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY YGNIEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTOP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHTEKSL 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 TACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCA AACC AAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAAATG 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: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~~V~~SIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK
 151 IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
 5 201 TSTSPIVKSF 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 CTGGATTTAT
 151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG
 201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG
 251 CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCCGT
 301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
 351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGACTGATCA
 501 GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
 601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID
 10 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 CQQYDFFPST FGGGTKLEIK RADAAPT~~V~~SI FPPSSEQLTS
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMS
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

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

1 ATGGATTCTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTTCTAATCA GTGCCTTAGT
 51 CAAAATGTCC 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 DYYM~~N~~WVKQS HGESLEWIGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTSVTVS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWVSET
201 VTCNVAHPAS STKV~~D~~KKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLV
251 IITLTPKVTCV 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: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 CACATTCCTACT GACTACTACA
 101 TGAACCTGGGT 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 TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCAÇACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCÇAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCÇAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCÇGG 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 AGCCAGCÇGA 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 CKASGYTFTD
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYNDDTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
 101 QLNSLTSEDS AVYYÇARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVW VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFP PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLNQV KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 5 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

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

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 C TACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAACTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC
 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 CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG 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 CTTCATCTT CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGA ACTTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGACG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTT CCTGAAGACA T TACTGTGGA 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 ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG
 101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
 151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
 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 AGGAGTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTACTIONATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
 251 TCGCCACTTA TTACTIONCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA
 301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC 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:214)

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

1 MDMRVP AQLL GLLLLWLP GA RCDIQLTQSP SFLSASV GDR VTITCRASSS
 51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS
 101 LQPEDFATYY CQQYDFFPST FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
 151 GTASVCLLN NFYPREKVV WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
 5 201 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 AACTACGAG AACACAAAG TCTACGCCTG
 651 CGAAGTCAAC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA
 701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:216)

10

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 DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
 51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
 101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV ERKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSVMHE 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 DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
 51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
 101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV ERKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQOPENN YKTPPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSVMHE 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 TCGTGGAAC T CAGGCGCTCT
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACACC
 701 CTGTGGCAGG ACCGTGAGTC TTCCTCTTCC CCCCAAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC

1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA 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:

5 1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYNDDTTYN HKFKGRVTIT RDTSASTAYM
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARETA VITNAMDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSTDAVEW
 401 ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

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 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 CCATCTCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCCACAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACACTAC 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: DYYNIN (SEQ ID NO: 296)
- CDR-H2: DINPYNDDTTYNHKFKG (SEQ ID NO: 297)
- CDR-H3: ETAVTTINAMD (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 LSASVGDRVITCRASSSVTSSYLNWYQOK 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 CTGCAA 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 **DYYMNWVRQA** PGQRLEWMGD
 51 **INPYNDDTTY NHKFKGRVTI** TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
 101 **AVITTNAMDY** WGQGTIVTVS 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 CTA CTAACGC 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 **ITCSVSSTIS** SNHLHWFQOK PGKAPKSLIY
 51 **GTSN**LASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ **QWSSY**PLTFG
 101 **GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK**
 151 **VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ**
 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 GGCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAACGTACG GTGGCTGCAÇ CATCTGTCTT
 351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC T GCCTCTGTTG
 401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG
 451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
 501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA
 551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATÇAG
 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 GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCSVSST
 51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS
 101 LQPEDFATYY CQQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
 151 GTASVVCLLN 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 GGTCTCATA
 351 TCCACTCACA TTTGGCGGCG GCACAAAAGT AGAAATTA A 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 *NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP*
 351 *QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTTTP*
 401 *MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSPG*
 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 *NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP*
 351 *QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTTTP*
 401 *MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSPG*
 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 CAACATTA AAA 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 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 TCTTCTCTT CCCCCAAA
 751 CCCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCGTGGTCA CGTGCCTGGT
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG
 851 ACGGCGTGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG
 1001 CCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT
 1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCAGCGAC ATCGCCGTGG
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGATG
 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 DPENGDLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
 201 LQSSGLYSLS SVVTVPSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC
 251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
 401 AVEWESNGQP ENNYKTPPM LDSDSGFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV
 5 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

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

1 ATGGA~~CT~~GGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGGT AAGAAGCCTG
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 TGGAAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG

351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC TACTGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC
 501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT
 551 CGTGGA~~ACT~~C AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTACAGTCTT CAGGACTCTA CTCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC
 751 CCACCGTGCC CAGCACCACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC
 801 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTACGTT
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
 1051 CTCCCAGCCC 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 TCCGGGTA~~AAA~~ (SEQ ID NO:228)

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

CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO: 290)
 CDR-H2: RIDPENGDTLYDPKFQD (SEQ ID NO: 291)
 CDR-H3: EADYEHGTSYWYPDV (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: QWSSYPLT (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):

20

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC~~SVSSTIS~~ SNHEHWFQOK PGKAPKSLIY
 51 ~~GTSNLAS~~GVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:384)

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

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCCGA
 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 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 DFYLHWV RQA PGQGLEWIGR
 51 DPENGDTLY DPKFQDKVTM TTD TSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
 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 CTTGGACAAG 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 LSASVGD RVT ITCRASSSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDELTFGGG
 101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
 151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV 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 ACTCTCACAA 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 DSTYLSSTL
 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 AGGAGACA GA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
 151 ATAAGTTACA TACTACTGGTA TCAGCAAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT
 201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCA TCAAGGTTC
 251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCAC TCACAATCAG CAGCCTGCAG
 301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TACTGTGTCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC
 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
 10 701 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:

15

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDY~~YH~~WVRQA PGQGLEWIGR
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
 101 YDGT~~Y~~TWFPY WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDK~~T~~VE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSV~~M~~H~~E~~ 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~~YH~~WVRQA PGQGLEWIGR
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
 101 YDGT~~Y~~TWFPY WGQGLTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDK~~T~~VE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQOG NVFSCSV~~M~~H~~E~~ 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 TACTACTGGGT 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 CCCAAAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGC GTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTT
 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 GGAGAACAAC 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 DGTYTWFYVW GQGLVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSQV HTPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP
 351 IEKTIKTKG 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 TGGAAGTCTAG
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCTA
 601 GGAAGACTAC CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCTG
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCC 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 CCCAGCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACACAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTACGCC
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACACTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
 1251 GGAAGACTAC 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: DYYMH (SEQ ID NO: 293)
- CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFPK (SEQ ID NO: 294)
- CDR-H3: EDYDGYTWFPY (SEQ ID NO: 295)

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

- 10 CDR-L1: RASSISYIH (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 YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISLQPE 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 VDRDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVVYCARED
 101 YDGTYTWEPY WGQGTLVTVS 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 TDAAPT VSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLN FYPKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTDQD
 15 SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO:323)

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

1 AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVT LGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
 DLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDK KIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
 PPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
 VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD
 KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLN VQKSNWEA
 20 GNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGK (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 MDFQVOIFSFMLISVT VILSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWSQQK
 SGTSPKLWYIGT SNLA SGVPVRFSGSGTSYSLTISSMEAE DAATYYCQQWTFYTFG
 SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

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

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

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

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVK
QRPEQGLEWIGRIDPDNGESTYVPKFQKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIYYCGR
EGLDYGDYYAVDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:301)

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

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

15 Ab-17 se humanizó para generar Ab-18.

Ab-18

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

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRTTITCSVSSSISSSNLHWYQ
QKPGKAPKLLIYGTSLASGVPSRFRSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTTYTF
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

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

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAAG
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT
TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCTATTATTGCCAGC
AGTGGACCACCACTTACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAACGT (SEQ
ID NO:304)

25

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

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVR
QAPGQGLEWMGRIDPDNGESTYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY
CAREGLDYGDYYAVDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:305)

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

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
 CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT
 GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACG
 GCGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC
 AGCACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
 GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
 5 GGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

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

DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCSVSSSISSNLHWYQQKPKAPKLLIYGTSNLSGVPS
 10 RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWTTTYIFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

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

GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
 GACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC
 AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG
 AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC
 CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA
 CCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:369)

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

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE
STYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYYAVDYWG
QGLVTVSS (SEQ ID NO:370)

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

20 GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGTG
 CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACGG
 CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACCA
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
 TATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTGG
 GGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

Ab-19

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

MMSSAQFLGLLLLCFQGRCDIQMTQTTSSLASLGDRVNISCRASQDISSYLNWYQQK
PDGTVKLLIYSTSRLNSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG
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
ATCCGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

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

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYIMHWVKQ
KPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSEGSVYYCA
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:309)

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

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCAGTACTACATTATGCACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTTACAATGATG
ATACTGAATACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGATCGATTTACTACTACGATGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG
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:

MMSSAQFLGLLLLCFQGRCDIQMTQSPSSLASVGDRTTITCRASQDISSYLNWYQQK
PGKAPKLLIYSTSRLNSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

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

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
 GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG
 TCACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC
 AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG
 GGGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
 GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAACACC
 CTACGTTTCGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

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

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTDYMHWVRQ
APQGLEWMGYINPYNDDTEYNEKFKGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:313)

5

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

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTCCTCCTGTCAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT
 GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA
 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTTACCTTACCAGACTATATTATGCACTGGGTGCG
 TCAGGCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCCTTATAATGATG
 ACACCGAATAACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTCACGATTACCGCGGACAAATCC
 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA
 TTAAGTGTGCGCGTTTCGATTTACTACTACGATGCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG
 GACTCTGGTACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

10

Ab-23

Versión de IgG2

15

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 RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:341)

20

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 CCGTGTACACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAA
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT
 151 ACTTCCCGTT TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG 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 CTCCAGGAG 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 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD
 51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YSTRLNSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL
 101 QPEDFATYYC QQDIKHPFTG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL
 201 TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 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 CCCGTTTGAA TAGTGGGGTC CCATCACGCT
 251 TCAGTGGCAG TGGCTCTGGG ACAGATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGTCTG
 301 CAACCTGAAG ATTTTGCAAC TTACTIONGT CAACAGGATA TTAACACCC
 351 TACGTTCCGGT CAAGGCACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT
 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~~ GQGTLVTVSS ~~ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK~~
 151 ~~DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT~~
 201 ~~YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL~~
 251 ~~MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR~~
 301 ~~VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL~~
 351 ~~PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTPLMLDSD~~
 401 ~~GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV MHEA 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 GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK~~
 151 ~~DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT~~
 201 ~~YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL~~
 251 ~~MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR~~
 301 ~~VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVS NKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL~~
 351 ~~PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQPENNY KTTPLMLDSD~~
 401 ~~GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV MHEA 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 GACGGTGTGC TGGAACCTCAG GCGCTCTGAC
 501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT 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 TGTGCACCAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA
 1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG
 1051 CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG
 1151 GGCAGCCGGA GAACAATACT 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 KKPGSSVKVS CKASGFTFTD
 51 YIMHWVRQAP GGGLEWMGYI NPYNDDTEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARSYI YYDAPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSVH TFPVQLQSSG
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVRK CCVECPCPA
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTLF PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
 401 SNGQPENNYK TTPPMLDSG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
 5 451 HNHYTQKSLV LSPGK (SEQ ID NO:347)

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

1 ATGGA CTGGA CCTGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTCACCGAC
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GTCAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 GGGCTATATC AACCCCTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
 351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCATCGGT CTCCCCCTG
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCC TGGGCTGCCT
 501 GGTCAAGGAC TACTTCCCG AACC GGTTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAA TGTTGTGTCG AGTGCCCACC GTGCCAGCA
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCTC TTCCCCCAA 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 TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAGAAC CACAGGTGTA
 1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
 1201 AGCAATGGGC AGCCGGAGAA 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)

5 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: YINPYNDDTEYNEKFKG (SEQ ID NO: 270)
 CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO: 271)

10

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)

15

Dominios variables de Ab-23:

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

20

DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKPKGAPKLLIYS
 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):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTG
ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT
TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT
TTCACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA
CTGTCAACAG GATATTAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG
AGATCAA (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 GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)

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

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

10

Ab-21

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

15

MKSQTOVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASODVFTAVAWYQ
QKPGQSPKLLIYWASTRIIGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYFCQOYSSYPLT
FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

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

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTTGAA
GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG
GGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA
ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA
CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT
ATCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

20

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

MGWNWIFFLMAVVTGVNSEVLOQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYIMHWV
KORPEOGLEWIGRIDPENGDIIYDPKEQ GKASITTDSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCA
YDAGDPAWETYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:317)

25

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

ATGGGATGGAAGCTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCTTAGTCAA
GTTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG
ATATTATATATGACCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC
TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT
TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

Ab-21 se humanizó para producir Ab-22.

5 Ab-22

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

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVFTAVAW
YQKPGKAPKLLIYWASTRHITGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYP
LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

10

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

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG
CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC
CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGT
ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ
ID NO:320)

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

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYMHVW
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKEQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC
AYDAGDPAWFTYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:321)

20

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

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
CGAAGTGAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAGATTATTATATGCATTGGGT
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGAAAAC
GGCGATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC
AGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG
CACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

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

**DIQMTQSPSS LSASVGDRVITCKASQDVF TAVAWYQQKP GKAPKLLIYW
 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
 AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC
 GCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCAT
 TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT
 ATCCGCTGACCTTTGGCGGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:337)**

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

10 **EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYMHVWRQA
 PGQGLEWIGRIDPENGDIIY 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
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAGATTATTATATGCATTGGGTG
 CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGGAACG
 GCGATATTATTTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACA
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
 TATTATTGCGGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC
 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
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:325)**

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

**ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
 GLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
 TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
 WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK* (SEQ ID NO:326)**

25 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

30 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 YCQOSNEDPF
 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 ACCCAAATC
 151 CTCATCTATG CTGCATCCA TCTAGAATCT GAGATCCCAG CCAGGTTTAG
 201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
 251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTT
 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 AGCACCTCA
 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 YCQOSNEDPF 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 GCAGTAAACA
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAAÇGACATA AÇAGCTATAÇ
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (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 **I**HPSASEIRL **DQKFKDK**ATL TLDKSSSTAY MHL**SG**PTSVD SAVYYCAR**SG**
 101 **EW**GSMDYWGQ GTSVTVSSAK **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** **TCMITDFPPE** **DITVEWQWNG** **QPAENYKNTQ** **PIMDTDGSYF**
 401 **IYSKLVQKS** **NWEAGNTFTC** **SVLHEGLHNH** **HTEKSLSHSP** **GK** (SEQ ID NO:357)

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

1 CAGGTCCAAC TACAGCAGCC TGGGACTGAG CTGGTGAGGC CTGGA ACTTC
 51 AGTGAAGTTG TCCTGTAAGG CTTCTGGCTA CATCTTCACC ACCTACTGGA
 101 TGA ACTGGGT GAAACAGAGG CCTGGACAAG GCCTTGAGTG GATTGGCATG
 151 ATTCATCCTT CCGCAAGTGA AATTAGGTTG GATCAGAAAT TCAAGGACAA
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA
 251 GCGGCCCGAC 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 TGTGCAÇACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA
 551 ÇCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCÇAGAC ÇGTCACCTGC
 601 AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC
 651 CAGGGATTGT ÇGTTGTAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT
 701 CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTÇAC CATTACTCTG
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGÇAAGG ATGATCCCGA
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA
 851 ÇÇAACCCCG GGAGGAGCAG TTÇAACAGÇA CTTTCCÇCTC AGTCAGTGAA
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA ÇTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGÇAG
 951 GGTCAACAGT ÇCAGCTTTCC CTGCCCCCAT ÇGAGAAAACC ATÇTCCAAAA
 1001 CCAAAGGÇAG 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 TTTACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC ÇATACTGAGA
 1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GTAAATGA (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
 5 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWN SLSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTVPSS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT
 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 ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCT
 451 GGATCTGCTG CCCAAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
 501 GGGCTATTTT CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAACTCT 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 ÇCTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG
 851 ATCCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
 901 GCTCAGACGC AACCCCGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT
 951 CAGTGAACTT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTTCCTG CCCCATCGA GAAAACÇATC
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGAÇ GAAGGCTCCA ÇAGGTGTACA CCATTCCACC
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA
 1151 ÇAGACTTÇTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGCCAGTG GAATGGGCAG
 1201 CCAGCGGAGA AÇTACAAGAA CACTCAGCCC ATÇATGGACA CAGATGGCTÇ
 1251 TTACTTCATC TACAGÇAAGÇ TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT
 1351 ACTGAGAAGA GÇCTCTCCA 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: KASQSVYDGYDGSYMN (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).

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-k 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	RIDPENGDTLYPPKFQD
292	CDR-H3 de Ab-3 y Ab-15	EADYFHDOTSYWYFDV
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	LVDYDGSYEDWYFDV
101	CDR-L1 de Ab-7	RASQVITNYLY
102	CDR-L2 de Ab-7	YTSRLHS
103	CDR-L3 de Ab-7	QQGPTLPYT
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	DYNNMH
255	CDR-H2 de Ab-8	EINPNSGGAGYNQKFKG
256	CDR-H3 de Ab-8	LGYYDDIYDDWYFDV
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	DYNNMH
258	CDR-H2 de Ab-9	EINPNSGGAGYNQKFKG
259	CDR-H3 de Ab-9	LGYYDDIYDDWYFDV
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	DYNNMH
261	CDR-H2 de Ab-10	EINPNSGGAGYNQKFKG
262	CDR-H3 de Ab-10	LGYYDDIYDDWYFDV
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	DYYIH
294	CDR-H2 de Ab-11 y Ab-16	RVDPPNGETEFAPKFPG
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	DYNNMH
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	DINPYNDDTTYNHKFKG
298	CDR-H3 de Ab-13 y Ab-14	ETAVITTNAMD
116	CDR-L1 de Ab-17 y Ab-18	SVSSSISNLH
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	RIDPDNGESTYVPKFGQ
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	STSRLNS
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	YINPYNDDTEYNEKFKG
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	RIDPENGDIIYDPKFQG
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	MIHPSASEIRLDQKFKD
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 1×10^{-9} M, menor de o igual a 1×10^{-10} M, menor de o igual a 1×10^{-11} M o menor de o igual a 1×10^{-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 refractario 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)).

- 5 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.

10

Ensayos de caracterización

- 15 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*).

20 Ensayos de unión de epítomos

- 25 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.

- 30 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.

- 35 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).

- 40 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).

- 45 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.

- 50 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
- 55 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 epítomos 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 epítomos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítomos 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 epítomos 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 epítomos 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 epítomo T20,6 ejemplar comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVELVC3SGQC4GPAR (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 epítomo derivado ejemplar de T20,6 comprende cuatro cadenas peptídicas unidas mediante tres enlaces disulfuro separados. La cadena peptídica SAKPVELVC3SGQC4 (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 epítomo N22,7-23,5 y tienen unión detectable mínima con los epítomos 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 epítomos 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 epítomo 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 epítomo 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: C4GPARLLPNAIGRGKWWWRPSGPDFRC5 (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 CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO: 63); GPARLLPNAIGRG KWWRPSG (SEQ ID NO: 64); PARLLPNAIGRGKWWRPSGP (SEQ ID NO: 65); ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD (SEQ ID NO: 66); RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF (SEQ ID NO: 67); LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR (SEQ ID NO: 68); y LP NAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO: 69).

ENSAYOS DE BLOQUEO CRUZADO

10 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.

15 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

20 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 de acuerdo con la invención. 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.

30 Por lo tanto en un ensayo de bloqueo cruzado, la esclerostina se acopla a una microplaca CM5 Biacore usando química de acoplamiento de aminas 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).

35 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.

40 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).

45 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.

50 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.

55 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.

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

65 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 de acuerdo con la invención. 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.

5 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
 10 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”).

15 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
 20 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.
 30
 35
 40

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 antiesclerostina 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 antiesclerostina es neutralizante o no, la cantidad de anticuerpo anti-esclerostina o agente de unión antiesclerostina 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 antiesclerostina 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 antiesclerostina 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.
 45
 50
 55
 60

65 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 bajo 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 (propéptido n-terminal de procógeno 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.

En otra realización de la invención, 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, procaína 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, cada uno incorporado específicamente en el presente documento por referencia en su totalidad). 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 μm) 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 de la invención 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, osteopoiquillosis, lesiones escleróticas, pseudoartrosis y osteomielitis piógena, enfermedad periodontal, pérdida de hueso 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 paratiroideos, 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.

5 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.

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

- 10 (1) instrucciones para usar el o los agentes de unión para exploración, diagnóstico, pronóstico, supervisión terapéutica o cualquier combinación de estas aplicaciones;
- (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
- 15 (4) un marcador o inserto que indica la aprobación reguladora para uso de exploración, diagnóstico, pronóstico o terapéutico o cualquier combinación de los mismos.

20 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.

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

Ejemplos

25 EJEMPLO 1

Expresión recombinante de esclerostina

30 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).

35 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 10⁵ células/ml por volumen de cultivo) se centrifuga a 2.500 RPM durante 10 minutos a 4 °C para retirar el medio acondicionado.

40

45 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 CO₂ al 5%. El ADN plasmídico de expresión de mamífero (por ejemplo, cDNA3.1, 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

50 con el reactivo de transfección en un tubo cónico de 50 ml.

55 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.

60

EJEMPLO 2

PURIFICACIÓN DE ESCLEROSTINA RECOMBINANTE

65 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 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:
10 4 °C, temperatura ambiente o agua templada. Después de la congelación el CM se filtró a través de un filtro de 0,2 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
15 la columna de Heparina HP equilibrada en PBS.

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.
20 La absorbancia a 280 nm del eluato se supervisó y se recogieron las fracciones que contenían proteína. 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 fracciones apropiadas de la columna se combinaron para realizar el grupo de Heparina HP.

Cromatografía de Intercambio Catiónico

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
30 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 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
35 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 SPHP.

Formulación

40 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 centrifuga (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

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 péptidos se diseñaron de modo que todos contuvieran un resto de cisteína reducido; se incluyó una cisteína
50 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 lavaron tres veces con PBS que contenía Tween 20 0,5%. Las placas se bloquearon mediante incubación con una
55 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 incubaron con las placas recubiertas de péptido durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiró el anticuerpo en
60 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 sustrato cromogénico de peroxidasa de rábano rústico (TMB-Stable Stop, RDI) durante 5 minutos a temperatura
65 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 n° 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 n° 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 n° 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 HPR) 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.
9. Incubar las placas con 50 µl/pocillo de TMB, 5 minutos a temperatura ambiente.
- 35 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 QGWQAFKNDATEIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO: 82)
 TEIIPGLREYPEPPQELENN (SEQ ID NO: 83)
 PEPPQELENNQTMNRAENGG (SEQ ID NO: 84)
 ENGGRRPPHHPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO: 85)
 CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO: 86)
- 45 CRS AKPVT ELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO: 87)
 CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 89)
 RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO: 90)
 PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO: 91)
- 50 KRLTRFHNQSELKDFQPETARPQ (SEQ ID NO: 92)
 IPDRYAQRVQLLSPGG (SEQ ID NO: 93)
 SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO: 94)
 KGRKPRPRARGAKANQAELENAY (SEQ ID NO: 95)
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96)
- 55 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 epítomos 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 epítomos 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 epítomos de esclerostina que se unían a anticuerpos anti-esclerostina Ab-A, Ab-B, Ab-C y Ab-D.

25 ENSAYO DE UNIÓN COMPETITIVA DE EPÍTOMOS PEPTÍDICOS DE ESCLEROSTINA HUMANA BASADO EN BIACORE

Reparación 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 μ l de una mezcla que 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 μ g/ml seguido de inyección sobre la superficie de CM5 activada. Los grupos reactivos en exceso en la superficie se desactivaron inyectando 60 μ l 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 μ l/min seguido de regeneración de superficie usando NaCl 1 M en Glicina 8 mM, pH 2,0 a 30 μ l/min durante 30 segundos. Los datos se analizaron usando BIAevaluación 3.2 y se presentan en la Figura 15 (Ab-A), Figura 16 (Ab-B), Figura 17 (Ab-C) y Figura 18 (Ab-D).

Epítomos 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 epítomo 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 epítomo 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.

65

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 mm² 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 ± 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.

5 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).

10 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.

20 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

25 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						

30 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

35 ENSAYO DE BLOQUEO CRUZADO BASADO EN ELISA

40 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).

45 EJEMPLO 8

ENSAYO DE MINERALIZACIÓN BASADO EN CÉLULAS PARA IDENTIFICAR AGENTES CAPACES DE ANTAGONIZAR LA ACTIVIDAD DE ESCLEROSTINA

50 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.

5 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 Q, Kasahara N, Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J Biol Chem 275: 19992-20001).

10 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 periodo 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 inhibitoria 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 ± Error Típico de la Media (ETM). En este experimento ejemplar los niveles de calcio del ensayo de calcio fueron ~31 µg/ml. Sin embargo, la adición de esclerostina de ratón recombinante provocó inhibición de la mineralización y el calcio se redujo en ~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 inhibitoria 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.

45 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.

50

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.

ES 2 624 643 T3

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.

5 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
10 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

10 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
15 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.

20 Cultivo Celular para expansión de células MC3T3-E1-BF.

Se realizó cultivo celular a 37 °C y CO₂ 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:

25 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 x 10⁶ células en 50 ml de medio Alfa-MEM/FBS 10%/PenStrepGlu en un matraz T175.
30

35 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 x 10⁶ 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 1-2x10⁶ células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

40 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 x 10⁶ 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
45 pase. Las células extra se congelaron a 1-2x10⁶ células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

50 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 x 10⁶ 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
55 pase. Las células extra se congelaron a 1-2x10⁶ células vivas/ml en FBS 90%/DMSO 10%.

60 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 1-2x10⁶ 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 CO₂ 5%. Es deseable minimizar las fluctuaciones de temperatura y % de CO₂ 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 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.

5 EJEMPLO 9

EL ANTICUERPO ANTI-ESCLEROSTINA PROTEGE DE LA PÉRDIDA DE HUESO INDUCIDA POR INFLAMACIÓN EN EL MODELO DE TRANSFERENCIA DE CD4 CD45RB^{HI} DE COLITIS EN RATONES SCID

10 Sumario del modelo

La inyección del subconjunto CD45RB^{alto} de linfocitos T CD4+ 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+, las que expresan CD45RB^{bajo}, 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+ CD45RB^{alto} 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

25 Se tomaron bazo de ratones balb/c hembra y se rompieron mediante un tamiz celular de 70 µm. La población de CD4+ se enriqueció después mediante selección negativa con Dynabeads usando anticuerpos contra B220, MAC-1, CD8 e I-A^d. La población enriquecida se tiñó después con anti-CD4 conjugado con FITC y anti-CD45RB conjugado con PE y se fraccionó en poblaciones CD4+CD45RB^{alto} y CD4+CD45RB^{bajo} por separación de dos colores en un Moflo (Dakocytomation). Las poblaciones de CD45RB^{alto} y CD45RB^{bajo} se definieron como el 40% de tinción más brillante y el 20% de tinción más pálida de células CD4+ respectivamente. Se inyectaron después 5x10⁵ 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

35 Se dosificó IgG Ab-A a 10 mg/kg s.c. desde el día antes de la transferencia de células CD4+CD45RB^{alto} 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+CD45RB^{bajo} 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

45 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.

50 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+CD45RB^{bajo}, los ratones que recibieron linfocitos T CD4+ CD45RB^{alto} 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+ CD45RB^{alto} y se trataron con Ab-A que los ratones que recibieron linfocitos T CDR4+ CD45RB^{alto} y se trataron con 101.4 (P<0,001 por ensayo de comparación múltiple de Bonferroni).

60 EJEMPLO 10

DETERMINACIÓN BASADA EN KINEXA DE AFINIDAD (K_D) DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA POR ESCLEROSTINA HUMANA

65 La afinidad de varios anticuerpos anti-esclerostina por esclerostina humana se evaluó mediante un análisis de unión en equilibrio en solución usando KinExA[®] 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 Na₂CO₃ 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

15 EJEMPLO 11

MÉTODO DE BIACORE PARA DETERMINAR LA AFINIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA HUMANIZADOS POR ESCLEROSTINA HUMANA.

20 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.

30 Instrumento

Biacore® 3000, Biacore AB, Uppsala, Suecia

Microplaca sensora

35 CM5 (uso de investigación) Número de Catálogo: BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Suecia. Las microplacas se almacenaron a 4 °C.

Solución de BIAnormalización

40 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

45 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.

50 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.

55 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.

5 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.

10 Captura de ligando

IgG anti-humano de cabra fragmento F(ab')₂ Affinipure, específico de fragmento Fc. Jackson ImmunoResearch Inc (Pennsylvania, Estados Unidos) número de Catálogo: 109-006-098. Reactivo almacenado a 4 °C.

15 Ligando

Anticuerpos anti-esclerostina humana humanizados Ab5, Ab14 y Ab20.

20 Analito

Esclerostina humana recombinante. Alícuotas almacenadas a -70 °C y descongeladas una vez para cada ensayo.

Solución de regeneración

25 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.

30 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.

35 Se proporciona a continuación un ejemplo del procedimiento:

40 Se realizó BIA (Análisis de Interacción Biomolecular) usando un BIAcore 3000 (BIAcore AB). Se inmovilizó IgG anti-humano de cabra Fragmento F(ab')₂ 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.

50 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
Ab-20	2,62E+06	4,16E-05	15,8

55 EJEMPLO 12

ENSAYOS *IN VIVO* DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-ESCLEROSTINA EN MONOS CYNOMOLGUS

60 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)
 5 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)
 10 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)

15 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
 20 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].

25 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).

30 Propéptido N-terminal de Procolágeno de Tipo I (P1NP) (Kit de Radioinmunoensayo de P1NP; Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia).

Fragmentos de C-telopéptido de cadenas $\alpha 1$ de colágeno de tipo I (sCTXI) (Serum CrossLaps® ELISA; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Dinamarca).

35 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
 40 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
 45 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.
 50 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 ($p < 0,05$
 55 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
 60 resultado, en parte, aumentos de la formación de hueso, DMO y fuerza ósea vertebral.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UCB S.A. Amgen, Inc.

65 <120> EPÍTOPOS

<130> 60117-223
 <150>
 5 <151> 25-04-2006
 <150>
 <151> 17-04-2006
 10 <150> 60/782.244
 <151> 13-03-2006
 <150> 60/776.847
 <151> 24-02-2006
 15 <150> 60/667.583
 <151> 03-05-2005
 <160> 396
 20 <170> FastSEQ para windows Versión 4.0
 <210> 1
 <211> 190
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <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

30 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5 10

40 <210> 3

<211> 18
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 3

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
 1 5 10 15
 Ala Arg

<210> 4
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 4

15

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5 10 15

<210> 5
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10

25

<210> 6
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<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

35

<210> 7
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

40

<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 Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 100 105 110
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 115 120 125
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 130 135 140 145 150 155 160
 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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60
 atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatataa actggtttca gcaaaaacca 120
 gggaaggctc ctaagctcct gatctatggg tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
 gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccaccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaagaca 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

10
 <210> 9
 <211> 236
 <212> PRT
 15 <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
 5 <211> 711
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 10
 10

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctgggt tttaggtgcc 60
 agatgtgatg tccagatgat tcagtctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
 gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
 aaaccagggg aggctcctaa gctcctgatc tatggttcaa gcaacttgga agatggggtc 240
 ccatcaaggt tcagtggcag tagataatggg 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
 ttctaccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
 gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
 ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
 aagacatcaa cttcaccat tgtaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 11
 <211> 443
 15 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 11

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
 195 200 205
 Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys
 210 215 220
 Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser
 260 265 270
 Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
 290 295 300
 Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
 305 310 315 320
 Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
 340 345 350
 Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
 355 360 365
 Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
 370 375 380
 Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
 385 390 395 400
 Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
 405 410 415
 Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
 420 425 430
 Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 12
 5 <211> 1332
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 12

10

ES 2 624 643 T3

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgaagg 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 gccctggat ctgctgcccc aactaactcc 420
atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc tatttcctg agccagtgac agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gccaggggat 660
tgtggttgta agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggtg 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttccca tcatgacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag cagggtcaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaaggg 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

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 13

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
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35
 Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
 50
 Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
 65 70
 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
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
 115
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
 130
 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
 145 150
 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165
 Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180
 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 Thr Cys Asn Val Ala His
 210
 Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
 225 230
 Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
 245
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
 260
 Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
 275
 Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 290
 Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 305 310
 Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 325
 Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340
 Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
 355
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 370
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 385 390
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
 405
 Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
 420
 Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
 435
 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*

5

<400> 14

```

atgagatgca ggtggatcct tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacac taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctggc caagggctat ttccctgagc cagtgcacag gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 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 atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 960
cttcccacatc tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaattgcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagctg 1140
acctgcatga taacagactt ctccctgaa 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
 5 <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 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 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

```

10
 <210> 16
 <211> 657
 <212> ADN

<213> *Mus musculus*

<400> 16

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657
    
```

5

<210> 17

<211> 238

<212> PRT

10 <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      80
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     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 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

ES 2 624 643 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggt atagttatat gaactggtac 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
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga 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

5 <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

```

10

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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 20

```

gaggTccagc 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
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc 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 cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccac atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cactcccaa ggagcagatg 1080
gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccattcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga                                     1350

```

<210> 21

<211> 468

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 21

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 5 20
 Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40
 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 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
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*

<400> 22

```

atgggatgga actggatctt tctcttctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctctt cagccaaaac gacaccccc tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaacta actccatggt gaccctggga tgcttggtca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt ccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccccccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccctggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccacg agaaaaccat 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 ctggggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgctc tgtgttcat 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 tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc agtccagtca gagggtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcggtg 240
cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgctt cagtcgtgtg ctcttgaac 420
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
accctcacgt 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 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 Gln
 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

ES 2 624 643 T3

```

atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
acatttgcgc aagtgctgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctggttt 180
cagcagaaac cagggcagcc tcccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360
tatgctttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

```

<210> 27

<211> 433

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo humanizado

10

<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 Ser Tyr Trp
 20          25          30
Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35          40          45
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50          55          60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65          70          75
Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 80          85          90
Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 95          100          105
Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 110          115          120
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 125          130          135
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 140          145          150
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 155          160          165
Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 170          175          180
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 185          190          195
Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 200          205          210
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 215          220          225
Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 230          235          240
Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 245          250          255
Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 260          265          270
Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 275          280          285
 290          295          300

```

Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 305 310 315 320
 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
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Anticuerpo humanizado

10 <400> 28

```

cagtcgctgg aggagtccgg gggctgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
ggggaggggc tggaaatggat cggaaccatt gattctgggt gtaggacgga ctacgcgagc 180
tgggcaaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
agtctgacga ccggggacac ggccccgtat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300
caaggcacc tcgtcaccgt ctcgagcgt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
gcccctggat ctgctgcccc aactaactcc atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc 420
tatttcctg agccagtgac agtgacctg aactctggat cctgtccag cgggtgtgcac 480
accttcccag ctgtcctgca gtctgacct tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
tccagcact ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc 600
aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat tgtggttga agccttgcac atgtacagtc 660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggt cacacagctc agacgcaacc cgggaggag 840
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttcca tcatgacca ggactggctc 900
aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
accatctcca aaaccaaggg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaaat ga 1302
    
```

15 <210> 29
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Anticuerpo humanizado

<400> 29

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
 1 His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser 10 Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
 20 Thr Leu Thr Cys 25 Thr Ala Ser Gly Phe 30 Ser Leu Ser
 35 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 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp 80
 85 Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
 100 Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 130 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 145 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 165 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 180 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 195 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 210 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 225 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 245 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 260 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 275 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 290 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 325 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 340 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 355 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 370 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 385 Pro Ile Met Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 405 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 420 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 435 Ser Pro Gly Lys 445

<210> 30
 <211> 1359
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Anticuerpo humanizado

<400> 30

```
atggagactg ggctgctgctg gcttctctctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga cacccttgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaaact gggtcggcca ggctccaggg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtta 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 ctgccc aaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggt caagggctat 480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttcccagctg tctgacagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccggccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgct cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca 720
gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca aagcccaagg atgtgctcac cactactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa ctccccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaa atgcag ggtcaacagt gcagcttcc ctgcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagctgt acctgcatga taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatgg cagccagcgg agaactacaa gaactactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaataac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga 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

ES 2 624 643 T3

<210> 32
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 32

```

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
ctaactctgca gtgccagttc aagtgtaagt ttcgtggact ggttccagca gaagccaggc 120
acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180
ttcagtgggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc cacccacgtt 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
acttcaccca 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
Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
 35
Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
 50
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
 65
Ala Arg Phe Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
 85
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100
Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Ser Ser Glu
130
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
195
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
210
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230      235
    
```

20 <210> 34
 <211> 708
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 34

ES 2 624 643 T3

```

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 acctggggtt tggagtccct 240
gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttccggt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgttag 708

```

<210> 35

<211> 449

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 35

10 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln

1	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
	Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	His	Pro	Ser	Gly	Lys	Asn	Leu	Glu
	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Val	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Val
	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Ser	Gln	Val
	Phe	Leu	Lys	Ile	Ala	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
	Cys	Ala	Arg	Ile	Glu	Asp	Phe	Asp	Tyr	Asp	Glu	Glu	Tyr	Tyr	Ala	Met
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Ile	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	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	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn
	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	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	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	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	Val	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															

<210> 36
 <211> 1350
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 36

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60
 acttggttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 cacccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataaccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
 gaggacttig attacgacga ggagtattat gctatggact actggggta agaacctca 360
 gtcacgtctt cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacggtgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttcccac atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
 ttcaaattgca gggcaaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaata ctttcacctg ctctgtgta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 37

<211> 468

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 37

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
 1 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
 20 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 35 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
 50 Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
 65 Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
 85 Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
 100 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
 115 Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
 130 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 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
 245 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 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
 325 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 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
 405 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 Ser Pro Gly Lys
 465

- <210> 38
- <211> 1407
- <212> ADN
- <213> *Mus musculus*

5

<400> 38

```

atggggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggatggt gtgtaggctg gattcgtcac 180
ccatcagggg agaatctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgtat 240
aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360
gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gcccaacta actccatggt gaccctggga tgcctggca agggctattt ccctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggg ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tctaagggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccaggg tccagttcag ctggtttcta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaataact tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga
    
```

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

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

25 <210> 41
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<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*

<400> 42

Gln Ala ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn
 1 5 10

5 <210> 43
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 43

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
 1 5

10 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 44

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

20 <210> 45
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 45

Asp Cys Tyr Met Asn
 1 5

30 <210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 46

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

40 <210> 47
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 47

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

50 <210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 48

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

<210> 49
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

10
 <210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

20
 <210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón
 25
 <400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5

30 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón
 35 <400> 52

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

40 <210> 53
 <211> 4
 <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

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 55
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Quimera de conejo-ratón
 <400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 1 5

10
 <210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Quimera de conejo-ratón
 <400> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
 1 5 10

20
 <210> 57
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
 1 5

30 <210> 58
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
 1 5 10 15

40 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 59

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

50 <210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 60

ES 2 624 643 T3

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
 1 5 10

<210> 61
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 61

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
 1 5

10
 <210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
 1 5

20
 <210> 63
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <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

30 <210> 64
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <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

40 <210> 65
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 65

45 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

<210> 66
 <211> 20
 50 <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

5

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

10 <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

15

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20

<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

25

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<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

35

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 70

40

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys
 1 5 10

45

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5

<210> 72
 <211> 8
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 72

Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

10
 <210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Homo sapiens*
 <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

30
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
 cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
 ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggctactg actttaccct cacaatttcg 300
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360
 tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt 399

<210> 75
 <211> 133
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 40 <400> 75

```

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1      5      10
Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20
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
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

```

5 <210> 76
 <211> 393
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt cactgtgag 60

```

gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
tgggcaaagg gccgtttcac catttccgcg gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
tggggccaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

```

15 <210> 77
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <400> 77

ES 2 624 643 T3

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
 130

<210> 78
 <211> 11
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

10
 <210> 79
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 79

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5

20
 <210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> *Mus musculus*

<400> 80

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

30 <210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 81

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

40 <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
 <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
 <213> *Rattus norvegicus*

45 <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
 5 <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
 15 <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
 25 <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
 30 <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
 40 <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*

25 <400> 95

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
 Phe Arg

40 <210> 97
 <211> 22
 <212> PRT
 <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 Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly 10 Trp Gln Ala Phe Lys 15
 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
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
 1 5

10
 <210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

20
 <210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25
 <400> 101

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

30
 <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 30
 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 gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
accaagctgg 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 cttcaacagc aatgagtgtt ag 642

```

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
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
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

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 120

ES 2 624 643 T3

```

atggattttc aagtcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaaatga ctgacagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct cccccaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

```

<210> 121

<211> 445

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 121

Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val

130 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr 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
 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 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 Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 122
 <211> 1338
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 122

```

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatgggta 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 tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgcc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgccttcatc 720
ttcccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaacccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag 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 gtaaataga

```

- <210> 123
- <211> 464
- 5 <212> PRT
- <213> *Mus musculus*
- <400> 123

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 5 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 20 Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 35 Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
 50 65 Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 70 80 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 85 90 Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
 115 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
 130 135 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val
 195 200 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 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 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 124
 <211> 1395
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 124

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctcg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagggtgc agcagtctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tgggaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240
ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acaccttttt tccttactgg ggccaagggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
cattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggctcac gtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagagtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagcgcga accccgggag gaggcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagtcca atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccactgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggaga agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggtg aatga 1395

```

<210> 125
 <211> 215
 5 <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
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

```

10
 <210> 126
 <211> 648
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 126

```

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
tcagacacct ccccaaac ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180
gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccctc cacgttcggc 300
gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccctaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 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
Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35      40
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
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
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
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165     170
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 ccagttctcca gcactcatgg ctgcatctcc ggggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtg cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
cagaagtcag acacctccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcagc 360
    
```

ES 2 624 643 T3

```
ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccacccat ccagtgagca gttaacatct ggaggcgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714
```

<210> 129

<211> 449

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 129

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
 35 20 35 40 45 50 55 60
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 65 70 75 80
 Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Asn Thr Ala Tyr
 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
 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 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
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <400> 130

```

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca ggggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatrtcc acgatgggtac ctctactgg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcaccgtct cctcagccaa aacgacacc ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc 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 cagctggttt 840
gtagatgatg tggagggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttcccac atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tgcagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagctc gacctgcagc ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaataa ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatag
    
```

<210> 131
 <211> 468
 5 <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
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
Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115
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
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
    
```

10

210	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	215	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	220	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	
225	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	230	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	235	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	
					245	Phe	245	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	250	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	
	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	260	Lys	Val	Thr	Cys	Val	265	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser
	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	275	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	280	Val	Asp	Asp	Val	Glu	
	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	285	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	290	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	
305	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	295	Leu	Pro	Ile	Met	His	300	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	310	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	315	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	
	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	325	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	330	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	
	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	340	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	345	Lys	Asp	Lys	Val		
	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	355	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	360	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	
385	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	365	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	370	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	
	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	375	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	380	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	
	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	385	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	390	Thr	Cys	Ser	Val		
	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	395	His	His	Thr	Glu	Lys	395	Ser	Leu	Ser	His		
	Ser	Pro	Gly	Lys			400						405						
465							410						415						
							420						425						
							430						435						
							440						445						
							450						455						
							460						465						

<210> 132
 <211> 1407
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 132

atgaaatgca	gctgggtcat	cttcttctctg	atggcagtg	ttacaggggt	caattcagag	60
gttcagctgc	agcagtctgg	ggctgaactt	gtgaggccag	gggccttagt	caagttgtcc	120
tgacacagctt	ctgacttcaa	cattaaagac	ttctatctac	actggatgag	gcagcggcct	180
gaacagggcc	tggactggat	tggaaggatt	gatcctgaga	atggtgatac	tttatatgac	240
ccgaagtcc	aggacaaggc	cactcttaca	acagacacat	ctccaacac	agcctacctg	300
cagctcagcg	gcctgacatc	tgagaccact	gccgtctatt	actgttctag	agagggcggat	360
tatttcacg	atggtacctc	ctactggtac	ttcgatgtct	ggggcgcagg	gaccacaatc	420
accgtctcct	cagccaaaac	gacaccccca	tctgtctatc	cactggcccc	tggatctgct	480
gcccaaaacta	actccatggt	gaccctggga	tgectggtea	agggctatct	ccctgagcca	540
gtgacagtga	cctggaactc	tggatccctg	tccagcggtg	tgcacacctt	cccagctgtc	600
ctgcagctctg	acctctacac	tctgagcagc	tcagtgactg	tcccctccag	cacctggccc	660
agcgagaccg	tcacctgcaa	cgttgcccc	ccggccagca	gcaccaaggt	ggacaagaaa	720
attgtgccca	gggattgtgg	ttgtaagcct	tgcatatgta	cagtcccaga	agtatcatct	780
gtcttcatct	tgccccaaa	gccccaggat	gtgctcacca	ttactctgac	tcctaaggtc	840
acgtgtgttg	tggtagacat	cagcaaggat	gatcccggag	tccagttcag	ctggtttgta	900
gatgatgtgg	aggtgcacac	agctcagacg	caaccccggg	aggagcagtt	caacagcact	960
ttccgctcag	tcagtgaact	tcccatcatg	caccaggact	ggctcaatgg	caaggagttc	1020
aaatgcaggg	tcaacagtgc	agctttccct	gccccatcg	agaaaacct	ctccaaaacc	1080
aaaggcagac	cgaaggctcc	acaggtgtac	accattccac	ctcccaggga	gcagatggcc	1140
aaggataaag	tcagtctgac	ctgcatgata	acagacttct	tcctgaaga	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
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20
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
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
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 cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca 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 tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

<210> 135
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 135

ES 2 624 643 T3

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 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 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly 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
 210 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 136
 <211> 705
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt taaactcct tatctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatctaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttact ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 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 gttag 705

<210> 137
 <211> 447
 <212> PRT
 15 <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 40 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 165 Gln Ser Asp Leu Tyr 170 Thr Leu Ser Ser Ser 175 Thr
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 180 195 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 138
 <211> 1344
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 138

```

gaggccaac  tgcaacagtc  tggacctgaa  ctaatgaage  ctggggcttc  agtgaagatg  60
tcctgcaagg  cttctggata  tacattcact  gactacaaca  tgcactgggt  gaagcagaac  120
caaggaaaga  ccctagagtg  gataggagaa  attaatccta  acagtgggtg  tgctggctac  180
aaccagaagt  tcaagggcaa  ggccacattg  actgtagaca  agtcctccac  cacagcctac  240
atggagctcc  gcagcctgac  atctgaggac  tctgcagtct  attactgtgc  aagattgggc  300
tacgatgata  tctacgacga  ctggctactc  gatgtctggg  gcgcagggac  cacggtcacc  360
gtctcctcag  ccaaaacgac  acccccactc  gtctatccac  tggcccctgg  atctgctgcc  420
caaaactaact  ccatgggtgac  cctgggatgc  ctggtcaagg  gctatttccc  tgagccagtg  480
acagtgacct  ggaactctgg  atcccctgtc  agcgggtgtc  acaccttccc  agctgtcctg  540
cagtctgacc  tctacactct  gagcagctca  gtgactgtcc  cctccagcac  ctggcccagc  600
gagaccgtca  cctgcaacgt  tgcccacccg  gccagcagca  ccaaggtgga  caagaaaatt  660
gtgccagggg  attgtggttg  taagccttgc  atatgtacag  tcccagaagt  atcatctgtc  720
ttcatcttcc  ccccaaagcc  caaggatgtg  ctcaccatta  ctctgactcc  taaggtcacg  780
tgtgttgtgg  tagacatcag  caaggatgat  cccgaggtcc  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  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  ggctgcaca  accaccatac  tgagaagagc  1320
ctctcccact  ctctctgtaa  atga

```

<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 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 Val Lys Gln Asn 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 Tyr Tyr Cys Ala Arg 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 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 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 Gly Lys
 465

<210> 140
 <211> 1401
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 140

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagacc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatactt acgacgactg gtacttctgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgctct gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccc ctagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacggttg ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggccaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg tcccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat gcccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaaatg a

```

<210> 141

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<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

```

15 <210> 142

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

5

<400> 142

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccggca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
    
```

10 <210> 143

<211> 236

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<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      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
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      160
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
    
```

20

<210> 144

<211> 708

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 624 643 T3

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 144

```
atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgagggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctcca 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 caaaagtga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg aaggaggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708
```

5

<210> 145

<211> 449

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15 <400> 145

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 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Thr Ser Thr Ala Tyr
 50 Lys Gly Arg 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 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 Lys 440 445

<210> 146
 <211> 1347
 5 <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  agcaggctac  180
aatcaaaaat  tcaaagggag  agttacaatg  acaacagaca  caagcacttc  aacagcatat  240
atggaactgc  gatcacttag  aagcgacgat  acagctgtat  actattgcgc  acgacttggg  300
tatgatgata  tatatgatga  ctggtatffc  gatgttggg  gccaggggaa  aacagttacc  360
gtctctagtg  cctccacca  gggcccatcg  gtcttcccc  tggcgccctg  ctccaggagc  420
acctccgaga  gcacagcggc  cctgggctgc  ctgggtcaagg  actacttccc  cgaaccgggtg  480
acgggtgctg  ggaactcagg  cgctctgacc  agcggcgctg  acaccttccc  agctgtccta  540
cagtcctcag  gactctactc  cctcagcagc  gtgggtgaccg  tgccctccag  caacttcggc  600
acccagacct  acacctgcaa  cgtagatcac  aagcccagca  acaccaaggt  ggacaagaca  660
gttgagcgca  aatgttgtgt  cgagtgccca  ccgtgccag  caccacctgt  ggaggaccg  720
tcagtcttcc  tcttcccc  aaaacccaag  gacacctca  tgatctccc  gacctctgag  780
gtcacgtgcg  tgggtggtga  cgtgagccac  gaagacccc  aggtccagtt  caactggtac  840
gtggacggcg  tggaggtgca  taatgccaa  acaaagccac  gggaggagca  gttcaacagc  900
acgttccgtg  tggtcagcgt  cctcaccgtt  gtgcaccagg  actggctgaa  cggcaaggag  960
tacaagtgca  aggtctcaa  caaaggctc  ccagccccca  tcgagaaaac  catctccaaa  1020
accaaagggc  agccccgaga  accacaggtg  tacacctgc  ccccatccc  ggaggagatg  1080
accaaagaacc  aggtcagcct  gacctgcctg  gtcaaaggct  tctaccccag  cgacatcgcc  1140
gtggagtggg  agagcaatgg  gcagccggag  aacaactaca  agaccacacc  tcccattgctg  1200
gactccgacg  gctccttctt  cctctacagc  aagctcaccg  tggacaagag  caggtggcag  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

<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
    
```

15

Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 80
 Gln Lys Phe Lys 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 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 130 135 140
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 145 150 155 160
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 195 200 205
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
 210 215 220
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
 225 230 235 240
 Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 245 250 255
 Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 260 265 270
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 275 280 285
 His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 290 295 300
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 148
 <211> 1404
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 148

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
gaactgcatg cacttagaag cgacgatata gctgtatact attgcgacag acttgggtat 360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc 420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

```

```

tccgagagca cagcggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600
tcttcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt 720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccaggg tccagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcagc 960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgtttgt caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
aagtgaagg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaacct ctccaaaacc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380
agcctctccc tgtctccggg taaa

```

<210> 149
5 <211> 214
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <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 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

```

15 <210> 150
<211> 645
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 150

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
    
```

```

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
    
```

5

<210> 151
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 151

```

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 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35      40
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
 50      55
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65      70
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85      90
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100     105
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
 115     120
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130     135
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145     150
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165     170
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180     185
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195     200
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210     215
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225     230
    
```

15

<210> 152
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 152

ES 2 624 643 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctggtgctct 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 tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatcgc ttccgtacac gttcgggggg 360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcctcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgtcctg 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

10

```

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 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 Val Tyr Asp Gly Ser 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
 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> 154
 <211> 1344
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 154

ES 2 624 643 T3

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcttgaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aaccaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagtccaaa 960
 tgcagggcca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccaccic ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctcggtaa atga 1344

<210> 155

<211> 466

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 155

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 10 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 Val 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 Val Tyr Asp Gly Ser 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 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 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 Gly Lys
 465

<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 tgctgccccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttccagc tgctctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagaccaa aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttghtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cacttccgc 960
tcagtcagtg aacttccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaggc 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 ggaggaat 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
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
aggttcagtg gcagtggttc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcggtg 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 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 40
Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75
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 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
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> 160
 <211> 702
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 160

ES 2 624 643 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actgggatca gcagaaacca 180
gatggaactt taaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatcacg ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtcc 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 gt 702

```

<210> 161

<211> 447

5 <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 Cys Arg Val Asn Ser 310 Ala 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 340 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 Asp Gly Ser Tyr Phe 390 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
 420 His Asn His 435 His Thr Glu Lys Ser 440 Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 445

<210> 162
 <211> 1341
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 162

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagctc attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcccctgtc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactctcc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggcca 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 ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctctggtaa a 1341

10
 <210> 163
 <211> 466
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 163

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 25
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Gln Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg
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 Val Gly Asn Tyr Glu 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> 164
<211> 1398
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 164

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgetgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ctttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccccct ccagcaccitg gccagcagag 660
accgtcacct gcaacggttg ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720

```

```

cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaacct cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaacaa gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccaactctc 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 gcagtggggtc tggaacagat tattctctca ccatttataa cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 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 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 Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
      50
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
      65
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
      80
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
      95
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
      125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
      140
      150
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
      210
      215
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      225
      230
    
```

<210> 168
 <211> 705
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 168

ES 2 624 643 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatagcg ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 169

<211> 447

5 <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

```

10

Gly 50 Ile Asn Pro Asn 55 Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 Lys 65 Gly Lys Ala Thr Leu 70 Thr Val Asp Lys Ser 75 Ser Thr Thr Ala Tyr
 Met 85 Glu Leu Arg Ser 85 Leu Thr Ser Glu Asp 90 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Leu Gly 100 Tyr Asp Asp Ile Tyr 105 Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 Pro 115 Ser Val Tyr Pro Leu Ala 120 Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 Met 130 Val Thr Leu Gly Cys 135 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 Thr Val Thr Trp Asn Ser 150 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 180 Thr Trp Pro Ser 200 Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 His 210 Pro Ala Ser Ser Thr Lys 215 Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 Cys 225 Gly Cys Lys Pro Cys 230 Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 Phe Ile Phe Pro 245 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp 250 Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 Val Gln Phe 260 Ser Trp Phe Val Asp 265 Val Glu Val His Thr Ala Gln
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln 280 Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 Glu 290 Leu Pro Ile Met His 310 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 Ser Lys Thr Lys 325 Gly Arg Pro Lys Ala 330 Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys 345 Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu 360 Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 Gly 370 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 Asp Gly Ser Tyr Phe 390 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 Trp Glu Ala Gly 405 Asn Thr Phe Thr Cys 410 Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 His Asn His 420 His Thr Glu Lys Ser 425 Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 170
 <211> 1344
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 170

```

gaggccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaateccta 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 acccccactt gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atcccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
cagctgacct tetacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600

```

```

gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaaactcc 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 acttcactca cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctctggttaa atga 1344

```

<210> 171

<211> 466

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 171

Met 1	Gly	Trp	Ser	Trp 5	Thr	Phe	Leu	Phe	Leu 10	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala 15	Gly
Val	Leu	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln 25	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu 30	Met	Lys
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Met	Ser 40	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly 45	Tyr	Thr	Phe
Thr	Asp 50	Tyr	Asn	Met	His	Trp 55	Val	Lys	Gln	Asn	Gln 60	Gly	Lys	Thr	Leu
Asp 65	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile 70	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly 75	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn 80
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly 85	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr 90	Val	Asp	Lys	Ser	Ser 95	Thr
Thr	Ala	Tyr	Met 100	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu 105	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser 110	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys 115	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr 120	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp 125	Asp	Trp	Tyr
Phe 130	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly 135	Thr	Thr	Val	Thr	Val 140	Ser	Ser	Ala	Lys
Thr 145	Thr	Pro	Pro	Ser 150	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro 155	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln 160
Thr	Asn	Ser	Met 165	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu 170	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe 175	Pro
Glu	Pro	Val	Thr 180	Val	Thr	Trp	Asn	Ser 185	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser 190	Gly	Val
His	Thr	Phe 195	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 200	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr 205	Leu	Ser	Ser
Ser	Val 210	Thr	Val	Pro	Ser	Ser 215	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu 220	Thr	Val	Thr	Cys
Asn 225	Val	Ala	His	Pro	Ala 230	Ser	Ser	Thr	Lys	Val 235	Asp	Lys	Lys	Ile	Val 240
Pro	Arg	Asp	Cys 245	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile 250	Cys	Thr	Val	Pro	Glu 255	Val
Ser	Ser	Val	Phe 260	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys 265	Pro	Lys	Asp	Val	Leu 270	Thr	Ile
Thr	Leu	Thr 275	Pro	Lys	Val	Thr	Cys 280	Val	Val	Val	Asp	Ile 285	Ser	Lys	Asp
Asp 290	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser 295	Trp	Phe	Val	Asp	Asp 300	Val	Glu	Val	His
Thr 305	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg 310	Glu	Glu	Gln	Phe 315	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg 320
Ser	Val	Ser	Glu 325	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln 330	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 335	Lys
Glu	Phe	Lys	Cys 340	Arg	Val	Asn	Ser	Ala 345	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro 350	Ile	Glu
Lys	Thr	Ile 355	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly 360	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro 365	Gln	Val	Tyr
Thr 370	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu 375	Gln	Met	Ala	Lys	Asp 380	Lys	Val	Ser	Leu
Thr 385	Cys	Met	Ile	Thr	Asp 390	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp 395	Ile	Thr	Val	Glu	Trp 400
Gln	Trp	Asn	Gly 405	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr 410	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro 415	Ile
Met	Asp	Thr 420	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile 425	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn 430	Val	Gln
Lys	Ser	Asn 435	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn 440	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser 445	Val	Leu	His
Glu	Gly 450	Leu	His	Asn	His	His 455	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro
Gly 465	Lys														

<210> 172
 <211> 1401
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaacca 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtgggtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgtgccccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgctgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccg gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
aggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

- 5 <210> 173
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> *Mus musculus*

10 <400> 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
    
```

<210> 174

<211> 642
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 174

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca 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 aacgacaaa tggcgtcctg 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 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 ccttggctct ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaaactct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

```

<210> 177

<211> 450

5 <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          20          25          30          35          40          45          50          55          60          65          70          75          80          85          90          95          100          105          110          115          120          125          130          135          140          145          150          155          160          165          170          175          180          185          190          195          200          205          210          215          220          225          230          235          240          245          250          255          260          265          270          275          280          285          290          295          300          305          310          315          320          325          330
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala Lys Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser
Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Asp Val His Thr Phe
Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
Val Thr Thr Trp Pro Ser Gln Thr Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Ser Pro
Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

```

10

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
 Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
 Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
 Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
 Gly Lys
 340 345 350
 355 360 365
 370 375 380
 385 390 400
 405 410 415
 420 425 430
 435 440 445 450

<210> 178
 <211> 1350
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 178

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggctacc 360
 gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat 420
 acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctgggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
 accttgacct ggaactctgg atcccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
 cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
 atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
 agaggggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctctaacct ctgggtgga 720
 ccatccgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780
 atgggtcacgt gtgtgggtgg ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
 ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
 agtactatcc ggggtggtcag tgcctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
 gagttcaaat gcaagggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aacctctca 1020
 aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgcctccacc agaagaagag 1080
 atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
 tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
 ctggactctg atggttctta cttcattgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
 gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
 actaagagct tctcccggac tccgggtaaa 1350

10
 <210> 179
 <211> 469
 <212> PRT
 15 <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 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
 320 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

- <210> 180
- <211> 1407
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*

<400> 180

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
ggaaagacc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaa attgggctac 360
gatgatact acgacgactg gtatttcgat gtcctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatecactgg cccctgtgtg tggagataca 480
actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca cttcccagc tctcctgcag 600
tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
acctgcaatg tggcccacc ggcaagcag accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
gggtcccгаа cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg 840

```

```

gtcacgtgtg tgggtggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctggttc 900
gtgaacaacg tggaagtaca cacagctcag acacaaacc atagagagga ttacaacagt 960
actatccggg tggtcagtgc cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
ttcaaattga aggtcaacaa caaagccctc ccagcgcaca tcgagagaac catctcaaaa 1080
cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg 1260
gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
gaaagaaata gctactcctg ttcagtggtc cacgagggtc tgcacaatca ccacacgact 1380
aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

```

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*

<400> 182

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggggtc tggacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc 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
    
```

5

<210> 183

<211> 234

<212> PRT

10 <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 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
    
```

15

<210> 184

<211> 705

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 184

ES 2 624 643 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaacctct tatctctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
ggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgatatccat cttcccacta 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc 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> 185

<211> 447

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 185

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 Ser Val Lys Met 5 Ser Cys Lys Ala Ser 10 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 40 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 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
 165 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 186
 <211> 1344
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

```

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta 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 acccccactt gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtctctg 540
cagctcgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcaccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag_ tcccagaagt atcatctgtc 720

```

```

ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggctcag 780
tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgacacacag tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga 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> 187

5 <211> 466

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 187

10

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 Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn 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
Tyr Tyr Cys Ala Arg 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 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
390
400

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
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
450
Gly Lys
465

<210> 188
<211> 1401
5 <212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 188

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtgggtggtgc tggctacaac 240
cagaagttca 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 tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgcag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggaaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttghtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt ccttgcctc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaatg a
    
```

<210> 189

5 <211> 213

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 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
    
```

<210> 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
tcctcccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggtcgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtggt agtagtgacc cactcacggt cgggtgctggg 300
accaagctgg 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
acttcacca 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
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
 20      25
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
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
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
gtcacaaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
ggtcgcctca 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
taccctaaag acatcaatgt caagtgggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708
    
```

<210> 193

<211> 445

5 <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
Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Trp Ile
 35      40
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
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
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
    
```

10

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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 194

gaagttcagc	tgcaacagtc	tggggcagac	cttgtgcagc	caggggcctc	agtcaagggtg	60
tcctgcacag	cttctggctt	cgacattaag	gactactata	tacactggat	gaaacagagg	120
cctgaccagg	gcctggagtg	gattggaagg	gttgatcctg	acaatggtga	gactgaattt	180
gccccgaagt	tcccgggcaa	ggccactttt	acaacagaca	catcctccaa	cacagcctac	240
ctacaactca	gaggcctgac	atctgaggac	actgccatct	attactgtgg	gagagaagac	300
taCgatggta	cctacacctg	gtttccttat	tggggccaag	ggactctggg	cactgtctct	360
gcagccaaaa	cgacaccccc	atctgtctat	ccactggccc	ctggatctgc	tgcccaaact	420
aactccatgg	tgaccctggg	atgcctggtc	aagggtatt	tccctgagcc	agtgacagtg	480
acctggaact	ctggatccct	gtccagcggg	gtgcacacct	tcccagctgt	cctgcagtct	540
gacctctaca	ctctgagcag	ctcagtgcag	gtcccccca	gcacctggcc	cagcgagacc	600
gtcacctgca	acgttgcccc	cccggccagc	agcaccaagg	tggacaagaa	aattgtgccc	660
agggatttg	gttgtaagcc	ttgcatatgt	acagtcccag	aagtatcatc	tgtcttcac	720
ttcccccaa	agcccaagga	tgtgctcacc	attactctga	ctcctaaggt	cacgtgtgtt	780
gtggtagaca	tcagcaagga	tgatcccag	gtccagttca	gctggtttgt	agatgatgtg	840
gagggtgcaca	cagctcagac	gcaaccccgg	gaggagcagt	tcaacagcac	tttccgctca	900
gtcagtgaac	ttcccacatc	gcaccaggac	tggctcaatg	gcaaggagtt	caaatgcagg	960
gtcaacagtg	cagctttccc	tgcccccatc	gagaaaacca	tctccaaaac	caaaggcaga	1020
ccgaaggctc	cacaggtgta	caccattcca	cttcccaagg	agcagatggc	caaggataaa	1080
gtcagtctga	cctgcatgat	aacagacttc	ttccctgaag	acattactgt	ggagtggcag	1140
tggaatgggc	agccagcggg	gaactacaag	aacactcagc	ccatcatgga	cacagatggc	1200
tcttacttca	tctacagcaa	gctcaatgtg	cagaagagca	actgggaggg	aggaaatact	1260
ttcacctgct	ctgtgttaca	tgagggcctg	cacaaccacc	atactgagaa	gagcctctcc	1320
cactctcctg	gtaaatga					1338

10
 <210> 195
 <211> 464
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 195

Met 1	Lys	Cys	Ser	Trp 5	Val	Ile	Phe	Phe	Leu 10	Met	Ala	Val	Val	Thr 15	Gly
Val	Asn	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Gln	Gln 25	Ser	Gly	Ala	Asp	Leu 30	Val	Gln
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys 40	Thr	Ala	Ser	Gly 45	Phe	Asp	Ile
Lys	Asp 50	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp 55	Met	Lys	Gln	Arg	Pro 60	Asp	Gln	Gly	Leu
Glu 65	Trp	Ile	Gly	Arg	Val 70	Asp	Pro	Asp	Asn	Gly 75	Glu	Thr	Glu	Phe	Ala 80
Pro	Lys	Phe	Pro	Gly 85	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr 90	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn 95
Thr	Ala	Tyr	Leu 100	Gln	Leu	Arg	Gly	Leu 105	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile
Tyr	Tyr	Cys 115	Gly	Arg	Glu	Asp	Tyr 120	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr 125	Trp	Phe	Pro
Tyr	Trp 130	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu 135	Val	Thr	Val	Ser	Ala 140	Ala	Lys	Thr	Thr
Pro 145	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro 150	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser 155	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn 160
Ser	Met	Val	Thr	Leu 165	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 170	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro 175
Val	Thr	Val	Thr 180	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr
Phe	Pro	Ala 195	Val	Leu	Gln	Ser	Asp 200	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val
Thr	Val 210	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp 215	Pro	Ser	Glu	Thr	Val 220	Thr	Cys	Asn	Val
Ala 225	His	Pro	Ala	Ser	Ser 230	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 235	Lys	Ile	Val	Pro	Arg 240
Asp	Cys	Gly	Cys	Lys 245	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val 250	Pro	Glu	Val	Ser	Ser 255
Val	Phe	Ile	Phe 260	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 265	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu
Thr	Pro	Lys 275	Val	Thr	Cys	Val	Val 280	Val	Asp	Ile	Ser	Lys 285	Asp	Asp	Pro
Glu	Val 290	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe 295	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala
Gln 305	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu 310	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 315	Thr	Phe	Arg	Ser	Val 320
Ser	Glu	Leu	Pro	Ile 325	Met	His	Gln	Asp	Trp 330	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe 335
Lys	Cys	Arg	Val 340	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe 345	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
Ile	Ser	Lys 355	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro 360	Lys	Ala	Pro	Gln	Val 365	Tyr	Thr	Ile
Pro	Pro 370	Pro	Lys	Glu	Gln	Met 375	Ala	Lys	Asp	Lys	Val 380	Ser	Leu	Thr	Cys
Met 385	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe 390	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val 395	Glu	Trp	Gln	Trp 400
Asn	Gly	Gln	Pro	Ala 405	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn 410	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp 415
Thr	Asp	Gly	Ser 420	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser 425	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser
Asn	Trp	Glu 435	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe 440	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly
Leu	His 450	Asn	His	His	Thr	Glu 455	Lys	Ser	Leu	Ser	His 460	Ser	Pro	Gly	Lys

<210> 196
 <211> 1395
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 196

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagctctg ggcagacct gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tggaaagggt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctacct 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaagggg ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg 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 ttgccaccg gccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggctac gtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagtcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaacca aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 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> 197
 <211> 214
 5 <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

```

10
 <210> 198
 <211> 645
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 198

```

gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtggttc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
gatgatgctg 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 gttag 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 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

ES 2 624 643 T3

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatctttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccacg 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tcCagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 201
 <211> 447
 5 <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
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20
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
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

```

10

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
					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
					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
					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> 202
 <211> 1344
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 202

```

gaggtccagt  tgcaacagtc  tggacctgaa  ctaatgaagc  ctggggcttc  agtgaagatg  60
tcctgcaagg  cttctggata  cacattcact  gactacaaca  tgcactggat  gaagcagaac  120
caaggaaaga  gcctagagtg  gataggagag  attaatccta  acagtgggtg  ttctggttac  180
aaccagaagt  tcaaaggcaa  ggccacattg  actgtagaca  agtcctccag  cacagcctac  240
atggagctcc  gcagcctgac  atctgaggac  tctgcagtct  attactgtgc  aagattgggc  300
tactatggta  actacgagga  ctggtatttc  gatgtctggg  gcgcagggac  cacggtcacc  360
gtctcctctg  ccaaaaacgac  acccccatct  gtctatecac  tggcccctgg  atctgctgcc  420
caaactaact  ccatggtgac  cctgggatgc  ctggtcaagg  gctatttccc  tgagccagtg  480
acagtgacct  ggaactctgg  atccctgtcc  agcgggtgtc  acaccttccc  agctgtcctg  540
cagtctgacc  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
tgtgttgtgg  tagacatcag  caaggatgat  cccgagggtc  agttcagctg  gttttagat  840
gatgtggagg  tgcacacagc  tcagacgcaa  ccccgaggag  agcagttcaa  cagcactttc  900
cgctcagtca  gtgaacttcc  catcatgcac  caggactggc  tcaatggcaa  ggagttcaa  960
tgcaggttca  acagtgcagc  tttccctgcc  cccatcgaga  aaaccatctc  caaaaccaa  1020
ggcagaccga  aggtccaca  ggtgtacacc  attccacctc  ccaaggagca  gatggccaag  1080

```

```

gataaagtca  gtctgacctg  catgataaca  gactttcttc  ctgaagacat  tactgtggag  1140
tggcagtgga  atgggcagcc  agcggagaac  tacaagaaca  ctcagcccat  catggacaca  1200
gatggctctt  acttcatcta  cagcaagctc  aatgtgcaga  agagcaactg  ggaggcagga  1260
aatactttca  cctgctctgt  gttacatgag  ggcctgcaca  accaccatac  tgagaagagc  1320
ctctcccact  ctctctggtaa  atga

```

<210> 203

<211> 466

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 203

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 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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 204

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtgggtc 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 tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgctctgcag 600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtac atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggagggtc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcatg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaaggc gttcaaattgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcatg tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggtagccagc ggagaactac aagaacactc agccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggaggaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tccactctc 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
Glu Lys Val 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 Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala
100          105          110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser
115          120          125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp
130          135          140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
145          150          155          160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
165          170          175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
180          185          190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

                195                200                205
            Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
            210                215

```

<210> 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 cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtggt 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
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 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	ttgttctcac	ccagtctcca	gcaatcatgt	ctgcatctcc	aggggagaag	120
gtcaccatga	cctgcagggc	cagctcaagt	gtaacttcca	gttacttgaa	ctggtaccag	180
cagaagccag	gatcttcccc	caaactctgg	atztatagca	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	ccagtgagca	gttaacatct	ggagggtcct	cagtcgtgtg	cttcttgaac	480
aacttctacc	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 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 Ser Val Lys Met 20 Ser Cys Lys Ala Ser 25 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
 35 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 Met Gln Leu Asn Ser 85 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Glu Thr 100 Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 105 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser 120 Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 Thr Trp Asn Ser Gly 165 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 Val Pro
 180 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp 215 Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 Phe Pro Pro Lys Pro 245 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
 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
 310 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 325 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 340 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 355 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 Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser 440 His Ser Pro Gly Lys
 435 445

<210> 210
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<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 tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcatc 720
tccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggttigt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaaac ttccatcat gcaaccaggc tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagcttga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaa 1335

```

<210> 211
 <211> 464
 5 <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
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
          160          165          170
Val Thr Val Thr Trp Asn ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
          175          180          185

```

10

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His 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
 245 250 255
 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 tctcttctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgaaggcct ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagctctatt actgtgcaag agagacggcc 360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgtgtgt cacacctcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt ctctatcttc 780
ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagagtc cagttcagct ggtttgtaga tgaatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gaggacttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac atcagccca tcatggacac agatggtctt 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggtg aa
    
```

ES 2 624 643 T3

<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
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
          20
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
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

20

<400> 214

```

gacatccagc tgaccagag cccagcttc cttccgcat ccgttgggta ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatac ttaattgggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatac aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggagggtacaa aagtagaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcctgcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
    
```

<210> 215
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<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
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
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
      115      120
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

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 216

```

atggacatga ggggcccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tgggtgaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcactctca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaactc cgcatacagga 240
gttcctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaaCaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtgt cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaagc tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711
    
```

20

<210> 217

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 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

 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 35 40 45
 50 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
 260 265 270 275
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 280 285 290
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 295 300 305
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 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
 340 345 350 355
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 360 365 370 375
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 380 385 390
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Leu Asp Ser
 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
 420 425 430 435
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 440 445

- 5 <210> 218
- <211> 1341
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 218

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggctcaag gaaccactgt taccgtctct 360

```

```

agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatggt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtag tggacgtgag ccacgaagac cccgagggtc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cactcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg 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	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	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Met	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn	
65					70				75					80	
His	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	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	Glu	Thr	Ala	Val	Ile	Thr	Thr	Asn	Ala	Met	Asp
		115					120					125			
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
	130					135					140				
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu
145					150					155					160
Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
				165					170					175	
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
			180					185					190		
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
		195					200						205		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn
	210					215					220				
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg
225					230					235				240	
Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly
				245					250					255	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			260					265					270		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
		275					280					285			
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
	290					295					300				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg
305					310					315					320
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				325					330					335	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
			340					345					350		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
		355					360					365			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
	370						375				380				
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
385					390					395				400	
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met
				405					410					415	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
			420					425					430		
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
		435					440					445			
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
	450					455					460				
Gly	Lys														
465															

- <210> 220
- <211> 1398
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 220

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt 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 ccaactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcgcctt gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggetg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttggt tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa catctccaa aaccaagggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctacccca 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
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
 Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 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 gcgtatcctc aactatatca tcaaatacct ttcattgggt ccaacagaaa 120
 cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcctc aggcgttcct 180
 tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctccaa 240
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
 ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctggtg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
 ggccctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

15 <210> 223
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado
 <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
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 224

```
atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctccea tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatacatcaa atcatcttca ttggttccaa 180
cagaaacccg gcaaagcacc taatcactt atatacggca catcaaactc cgcatacaggc 240
gttccittcaa gattticagg ctctggctca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360
tttggcggcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagagc caaagtacag tggaagggtg ataacgcct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacaCAAag tctacgcctg cgaagtacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711
```

15 <210> 225
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <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
 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 Lys
 450

<210> 226
 <211> 1353
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 226

```

gagggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctgactt  caacattaaa  gacttctatc  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gattggaagg  attgatcctg  agaatggtga  tactttatat  180
gacccgaagt  tccaggacaa  ggtcaccatg  accacagaca  cgtccaccag  cacagcctac  240
atggagctga  ggagcctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaggcg  300
gattatttcc  acgatggtac  ctccctactg  tacttcgatg  tctggggccg  tggcaccttg  360
gtcacctgtc  ctagtgcctc  caccaagggc  ccatcgggtc  tccccctggc  gccctgctcc  420
aggagcacct  ccgagagcac  agcggccctg  ggctgcctgg  tcaaggacta  cttccccgaa  480
ccggtgacgg  tgtcgtggaa  ctcaggcgct  ctgaccagcg  gcgtgcacac  cttcccagct  540
gtcctacagt  cctcaggact  ctactccctc  agcagcgtgg  tgaccgtgcc  ctccagcaac  600
ttcggcacc  agacctacac  ctgcaacgta  gatcacaagc  ccagcaacac  caaggtggac  660
aagacagttg  agcgcaaatg  ttgtgtcgag  tgcccaccgt  gccagcacc  acctgtggca  720
ggaccgtcag  tcttcctctt  cccccaaaa  cccaaggaca  ccctcatgat  ctcccggacc  780
cctgaggtca  cgtgcgtggt  ggtggacgtg  agccacgaag  accccgaggt  ccagttcaac  840
tggtagctgg  acggcgtgga  ggtgcataat  gccagacaa  agccacggga  ggagcagttc  900
aacagcacgt  tccgtgtggt  cagcgtcctc  accgttgtgc  accaggactg  gctgaacggc  960

```

```

aaggagtaca  agtgcaagg  ctccaacaaa  ggcctccag  ccccatcga  gaaaaccatc  1020
tccaaaacca  aagggcagcc  ccgagaacca  cagggtgaca  ccctgcccc  atcccgggag  1080
gagatgacca  agaaccagg  cagcctgacc  tgcctggta  aaggcttcta  cccagcgac  1140
atcgccgtgg  agtgggagag  caatgggcag  ccggagaaca  actacaagac  cacacctcc  1200
atgctggact  ccgacggctc  cttcttctc  tacagcaagc  tcaccgtgga  caagagcagg  1260
tggcagcagg  ggaacgtctt  ctcatgtctc  gtgatgcatg  aggctctgca  caaccactac  1320
acgcagaaga  gcctctccct  gtctccgggt  aaa

```

- 5 <210> 227
- <211> 470
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 227

Met 1	Asp	Trp	Thr	Trp 5	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu 10	Val	Ala	Ala	Ala	Thr 15	Gly
Ala	His	Ser	Glu 20	Val	Gln	Leu	Val	Gln 25	Ser	Gly	Ala	Glu	Val 30	Lys	Lys
Pro	Gly	Ala 35	Ser	Val	Lys	Val	Ser 40	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp 45	Phe	Asn	Ile
Lys	Asp 50	Phe	Tyr	Leu	His	Trp 55	Val	Arg	Gln	Ala	Pro 60	Gly	Gln	Gly	Leu
Glu 65	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile 70	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly 75	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp 80
Pro	Lys	Phe	Gln 85	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Thr 90	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser
Thr	Ala	Tyr	Met 100	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu 105	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr 110	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys 115	Ala	Arg	Glu	Ala	Asp 120	Tyr	Phe	His	Asp	Gly 125	Thr	Ser	Tyr
Trp	Tyr 130	Phe	Asp	Val	Trp	Gly 135	Arg	Gly	Thr	Leu	Val 140	Thr	Val	Ser	Ser
Ala 145	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro 150	Ser	Val	Phe	Pro	Leu 155	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg 160
Ser	Thr	Ser	Glu 165	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly 170	Cys	Leu	Val	Lys	Asp 175	Tyr
Phe	Pro	Glu 180	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp 185	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu 190	Thr	Ser
Gly	Val	His 195	Thr	Phe	Pro	Ala 200	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly 205	Leu	Tyr	Ser
Leu	Ser 210	Ser	Val	Val	Thr	Val 215	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe 220	Gly	Thr	Gln	Thr
Tyr 225	Thr	Cys	Asn	Val	Asp 230	His	Lys	Pro	Ser	Asn 235	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 240
Thr	Val	Glu	Arg	Lys 245	Cys	Cys	Val	Glu	Cys 250	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 255	Pro
Pro	Val	Ala	Gly 260	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 265	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 270	Lys	Asp
Thr	Leu	Met 275	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 280	Glu	Val	Thr	Cys	Val 285	Val	Val	Asp
Val	Ser	His 290	Glu	Asp	Pro	Glu 295	Val	Gln	Phe	Asn	Trp 300	Tyr	Val	Asp	Gly
Val 305	Glu	Val	His	Asn	Ala 310	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 315	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn 320
Ser	Thr	Phe	Arg	Val 325	Val	Ser	Val	Leu	Thr 330	Val	Val	His	Gln	Asp 335	Trp
Leu	Asn	Gly	Lys 340	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 345	Val	Ser	Asn	Lys	Gly 350	Leu	Pro
Ala	Pro	Ile 355	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 360	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln 365	Pro	Arg	Glu
Pro	Gln 370	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 375	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 380	Met	Thr	Lys	Asn
Gln 385	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 390	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 395	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 400
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
				405					410					415	
Thr	Pro	Pro	Met 420	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 425	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr 430	Ser	Lys
Leu	Thr	Val 435	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 440	Gln	Gln	Gly	Asn	Val 445	Phe	Ser	Cys
Ser	Val 450	Met	His	Glu	Ala	Leu 455	His	Asn	His	Tyr	Thr 460	Gln	Lys	Ser	Leu
Ser 465	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	470									

<210> 228
 <211> 1410
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 228

5

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc cactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggcctcagt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat tgaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtag ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc 420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggctctcc cctggcgcc ctgctccagg 480
agcactccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcacctaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaatggtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc 840
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggctcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggcacaag gcttctacc 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
    
```

ES 2 624 643 T3

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
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 230

```

gacatccagt tgaccagctc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaaggtgg 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
    
```

15 <210> 231
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <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 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
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 232

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagttgac ccagctcctg tccttctctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggtcca 240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactia ttactgtcag cagtggagta gtgaccact cacgttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705
    
```

15 <210> 233
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <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 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro 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
 145 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
 195 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
 210 215 220
 225 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
 275 280 285
 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
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 325 330 335 340 345 350
 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
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10

<400> 234

```

gaggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctggatt  cgacattaag  gactactata  tacactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gatcgggaag  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  ccaagggccc  atcggctctc  cccctggcgc  cctgctccag  gagcacctcc  420
gagagcacag  cggccctggg  ctgcctggtc  aaggactact  tccccgaacc  ggtgacggtg  480
tcgtggaact  caggcgctct  gaccagcggc  gtgcacacct  tcccagctgt  cctacagtcc  540
tcaggactct  actccctcag  cagcgtggtg  accgtgccct  ccagcaactt  cggcaccag  600
acctacacct  gcaacgtaga  tcacaagccc  agcaacacca  aggtggacaa  gacagttgag  660
cgcaaatggt  gtgctgagtg  cccaccgtgc  ccagcaccac  ctgtggcagg  accgtcagtc  720
ttcctcttcc  ccccaaacc  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
tgcaaggctc  ccaacaaagg  cctcccagcc  cccatcgaga  aaaccatctc  caaaaccaa  1020
gggcagcccc  gagaaccaca  ggtgtacacc  ctgcccccat  cccgggagga  gatgaccaag  1080
aaccaggtca  gcctgacctg  cctgggtcaaa  ggcttctacc  ccagcgacat  cgccgtggag  1140
tgggagagca  atgggcagcc  ggagaacaac  tacaagacca  cacctccat  gctggactcc  1200
gacggctcct  tcttctctta  cagcaagctc  accgtggaca  agagcaggtg  gcagcagggg  1260
aacgtcttct  catgctccgt  gatgcatgag  gctctgcaca  accactacac  gcagaagagc  1320
ctctccctgt  ctccgggtaa  a

```

- 5 <210> 235
- <211> 466
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 235

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 Phe Asp 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 Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 236
 <211> 1398
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagctctg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat cggaaggggt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagttcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
gatggtacct acacctgggt tccttattgg ggccaagggg ctctggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctggccaag gactacttcc ccgaaccggf gacgggtgctg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cgggtaaa
    
```

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

ES 2 624 643 T3

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
1 5

<210> 241
<211> 8
5 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 241

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

10

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*

<400> 242

Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
1 5 10

20

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
25

<400> 243

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

30 <210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 244

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

40 <210> 245
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 245

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 246
<211> 17
50 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 246

ES 2 624 643 T3

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
 5 <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
 15 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 248

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

20 <210> 249
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 249

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

30 <210> 250
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 250

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

40 <210> 251
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 45 <400> 251

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

50 <210> 252
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 252

ES 2 624 643 T3

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

5 <210> 253
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 253

Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

15 <210> 254
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 254

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

20 <210> 255
 <211> 17
 <212> PRT
 25 <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

30 <210> 256
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 256

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

40 <210> 257
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

45 <400> 257

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

50 <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

40

Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
 1 5 10

45

<210> 269
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 269

Asp Tyr Ile Met His
 1 5

50

<210> 270
 <211> 17
 <212> PRT

ES 2 624 643 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

5

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 271

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

15

<210> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 272

Asp Tyr Tyr Met His

1

5

25

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 273

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

35

<210> 274

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

40

<400> 274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
1 5 10

45

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

50

<400> 275

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 276
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 276

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

10
 <210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 277

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5

20
 <210> 278
 <211> 12
 <212> PRT
 25 <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*
 <400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

45
 <210> 281
 <211> 10
 50 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 281

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 282
<211> 7
5 <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

<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*
 45 <400> 298

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

ES 2 624 643 T3

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr
 1 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 Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 115 120 125
 Lys Arg
 130

<210> 300
 <211> 390
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagctctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccatca cctgcagtggt cagctcagagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 180
 cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcctctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtggt cagtggtatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaactg 390

<210> 301
 <211> 141
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 301

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 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 Gln 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 cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atgggtgaaag tacatatgtc 240
ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggcaag gaacctcggg cacagtctcg 420
agc
    
```

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
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 gcgtagccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcccgc 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccc agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaaccgg gcaaagcggc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
ggccagggca ccaaaactgga aattaaactg
    
```

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
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
      20
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
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
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr 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

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo humanizado

15

<400> 306

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc
    
```

20 <210> 307

<211> 127

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

25 <400> 307

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1      5      10
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20
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
    
```

ES 2 624 643 T3

<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 agttatntaa actgggatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagataatt ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt 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
    
```

20 <210> 310
 <211> 417
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 310

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcgggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417
    
```

30 <210> 311
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

<400> 311

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	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser
			20					25					30		
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp
		35					40					45			
Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
	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	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
			85						90					95	
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Ile
			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	ccttggcttc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggatga	ccgtgtcacc	120
atcacttgcc	gcgcaagtca	ggatattagc	agctatttaa	attggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctattct	acttcccgtt	tgaatagtgg	gggtcccatca	240
cgcttcagtg	gcagtggtc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	300
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	gatattaaac	accctacgtt	cgggtcaaggc	360
accaaggtgg	agatcaaacg	t				381

15 <210> 313
 <211> 139
 <212> PRT
 <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
 5 <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

10 <210> 315
 <211> 128
 <212> PRT
 15 <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

ES 2 624 643 T3

<210> 316
 <211> 381
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 316

```

atgaagtcac agaccaggt cttgtatcac atgttgctgt ggttgctggt tgttgaagga 60
gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180
ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
cgcttcacag gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
gaagacttgg cagattattt ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgt 360
gggaccaagt tggagctgaa a
    
```

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
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20
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
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
    
```

20 <210> 318
 <211> 411
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 318

```

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaagctt ctggcttcaa tattaaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagtcc 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 gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gcgcggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cggtggcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattggcgca gcacccgcca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcggca ccaaagtgga aattaaacgt                                     390
    
```

- 15 <210> 321
- <211> 138
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

25 <400> 321

ES 2 624 643 T3

```

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
 5 <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 gcggctttaa cattaaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcggggc 360
gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gaggc 414

```

15 <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 Lvs

<210> 325
<211> 106
5 <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
10 <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
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
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
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
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
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
 5 <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 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

10
 <210> 329
 <211> 120
 <212> PRT
 15 <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

20
 <210> 330
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 330

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 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 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser 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 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 115 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 160 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 Glu Cys
 225

- <210> 331
- <211> 447
- 5 <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 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
 435 440 445

<210> 332
 <211> 107
 5 <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
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 333

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 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

10
 <210> 334

ES 2 624 643 T3

<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
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 80      85      90
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
 95      100      105
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 110      115      120
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 125      130      135
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 140      145      150
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 155      160      165
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 170      175      180
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 185      190      195
Asn Arg Asn Glu Cys
 200      205      210
    
```

10 <210> 335
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 335

Glu 1	Val	Gln	Leu	Gln 5	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu 10	Leu	Val	Lys	Pro	Gly 15	Ala
Ser	Val	Lys	Met 20	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr 30	Asp	Tyr
Ile	Met	His 35	Trp	Val	Lys	Gln	Lys 40	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Ile
Gly	Tyr 50	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn 55	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr 60	Asn	Glu	Lys	Phe
Lys 65	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu 70	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser 75	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Asp	Leu	Ser	Ser 85	Leu	Thr	Ser	Glu	Gly 90	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Ser	Ile 100	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala 105	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro 125	Pro	Ser	Val
Tyr	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser 135	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn 140	Ser	Met	Val	Thr
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Thr 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser 165	Leu	Ser	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Asp 180	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser 185	Ser	Ser	Val	Thr	Val 190	Pro	Ser
Ser	Thr	Trp 195	Pro	Ser	Glu	Thr	Val 200	Thr	Cys	Asn	Val	Ala 205	His	Pro	Ala
Ser	Ser 210	Thr	Lys	Val	Asp	Lys 215	Lys	Ile	Val	Pro	Arg 220	Asp	Cys	Gly	Cys
Lys 225	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr 230	Val	Pro	Glu	Val	Ser 235	Val	Phe	Ile	Phe	240
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Val	Leu	Thr	Ile 250	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys 255	Val
Thr	Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Ile	Ser	Lys 265	Asp	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe
Ser	Trp	Phe 275	Val	Asp	Asp	Val	Glu 280	Val	His	Thr	Ala	Gln 285	Thr	Gln	Pro
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Phe	Arg	Ser	Val 300	Ser	Glu	Leu	Pro
Ile 305	Met	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Phe	Lys	Cys	Arg	Val 320
Asn	Ser	Ala	Ala	Phe 325	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Thr
Lys	Gly	Arg	Pro 340	Lys	Ala	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro 350	Pro	Lys
Glu	Gln	Met 355	Ala	Lys	Asp	Lys	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Met 365	Ile	Thr	Asp
Phe	Phe 370	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr 375	Val	Glu	Trp	Gln	Trp 380	Asn	Gly	Gln	Pro
Ala 385	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn 390	Thr	Gln	Pro	Ile	Met 395	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser 400
Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser 405	Lys	Leu	Asn	Val	Gln 410	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu 415	Ala
Gly	Asn	Thr	Phe 420	Thr	Cys	Ser	Val	Leu 425	His	Glu	Gly	Leu	His 430	Asn	His
His	Thr	Glu 435	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser 440	Pro	Gly	Lys				

<210> 336
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 337

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaa tggaattaa acgt 324

```

<210> 338
 <211> 119
 <212> PRT
 15 <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*
 25 <400> 339

```

gaagtgcagc  tgggtgcagag  cggcgcgga  gtgaaaaaac  cgggfcgag  cgtgaaagtg  60
agctgcaaag  cgagcggctt  taacattaaa  gattattata  tgcattgggt  gcgccaggcg  120
ctgggcccagg  gcctggaatg  gatcggccgc  attgatccgg  aaaacggcga  tattatttat  180
gatccgaaat  ttcagggccg  cgtgaccatg  accaccgata  ccagcaccag  caccgcgat  240
atggaactgc  gcagcctgcg  cagcgatgat  accgcgggtg  attattgcgc  gtatgatgcg  300
ggcgatccgg  cgtggtttac  ctattggggc  cagggcacc  tggtgaccgt  ctcgagc  357

```

<210> 340
 <211> 1395
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 340

```

atggactgga  cctggaggat  cctcttcttg  gtggcagcag  ccacaggagc  ccactccgag  60
gtgcagctgg  tgcagtcig  ggctgaggtg  aagaaqcctg  ggtcctcgg  gaaggctccc  120

```

```

tgcaaggctt  ctggttttac  cttcaccgac  tatattatgc  actgggtgcg  tcaggcccct  180
ggtcaagggc  ttgagtggat  gggctatatc  aacccttata  atgatgacac  cgaatacaac  240
gagaagttca  agggccgtgt  cacgattacc  gcggacaaat  ccacgagcac  agcctacatg  300
gagctgagca  gcctgcgctc  tgaggacacg  gccgtgtatt  actgtgfcg  ttcgatttat  360
tactacgatg  ccccgtttgc  ttactggggc  caagggactc  tggtcaccgt  ctctagtgcc  420
tccaccaagg  gcccatacgt  cttccccctg  gcgcctgct  ccaggagcac  ctccgagagc  480
acagcggccc  tgggctgcct  ggtcaaggac  tactccccg  aaccggtgac  ggtgtcgtgg  540
aactcaggcg  ctctgaccag  cggcgtgcac  accttcccag  ctgtcctaca  gtcctcagga  600
ctctactccc  tcagcagcgt  ggtgaccgtg  ccttccagca  acttcggcac  ccagacctac  660
acctgcaacg  tagatcacia  gcccagcaac  accaagggtg  acaagacagt  tgagcgcaaa  720
tgttgtgtcg  agtgcccacc  gtgcccagca  ccacctgtgg  caggaccgtc  agtcttctc  780
ttcccccaa  aaccaagga  caccctcatg  atctcccgga  cccctgaggt  cacgtgfcgtg  840
gtggtggacg  tgagccacga  agaccccag  gtccagtca  actggtacgt  ggacggcgtg  900
gaggtgcata  atgccaagac  aaagccaagg  gaggagcagt  tcaacagcac  gttccgtgtg  960
gtcagcgtcc  tcaccgttgt  gcaccaggac  tggctgaacg  gcaaggagta  caagtgcaag  1020
gtctccaaca  aaggcctccc  agccccatc  gagaaaacca  tctccaaaac  caaagggcag  1080
ccccgagaac  cacaggtgta  caccctgccc  ccatcccggg  aggagatgac  caagaaccag  1140
gtcagcctga  cctgcctggt  caaaggcttc  taccacagcg  acatcgcctg  ggagtgagg  1200
agcaatgggc  agccggagaa  caactacaag  accacacctc  ccatgctgga  ctccgacggc  1260
tccttcttc  tctacagcaa  gctcaccgtg  gacaagagca  ggtggcagca  ggggaacgtc  1320
ttctcatgct  ccgtgatgca  tgaggctctg  cacaaccact  acacgcagaa  gagcctctcc  1380
ctgtctccgg  gtaaa  1395

```

10
 <210> 341
 <211> 213
 <212> PRT
 15 <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 Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 342
 <211> 639
 5 <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 cggccaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca agtacagtg gaaggtggat aacgcccctc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
 agctcgcctg tcacaaagag cttcaacagc ggagagtgt 639

10
 <210> 343
 <211> 235
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 343

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 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 gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca 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 tacgttcggt 360
 caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420
 ccattctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 600
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
 10 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345
 <211> 446
 <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*

5

<400> 346

```

gaggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggtcaag ggcttgagt gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggcctgtt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag caccctccgag 420
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgcctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatggtgtg tcgagtgcc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaa ccatctcaa aaccaagggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg 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

```

<210> 347

<211> 465

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 347

Met₁ Asp Trp Thr Trp₅ Arg Ile Leu Phe Leu₁₀ Val Ala Ala Ala Thr₁₅ Gly
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln₂₅ Ser Gly Ala Glu Val₃₀ Lys Lys
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly₄₅ Phe Thr Phe
 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp₅₅ Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn₈₀
 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 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 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 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
 305 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
 385 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*

5

<400> 348

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtciggg ggcctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcacccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcyg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac acctcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
acctgcaacg tagatcaca gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
tgttgtgctg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
tcccccaaa aaccaagga caccctcatg atctccggg cccctgaggt cacgtgcgtg 840
gtgggtggac tgagccaagga agacccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcag 1020
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccateccggg aggagatgac caagaaccag 1140
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtggggag 1200
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccattgctgga ctccgacggc 1260
tcttcttcc 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 tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtciggg ggcctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcacccgac tatattatgc actgggtgcyg tcaggcccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcyg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

- <210> 350
- 15 <211> 218
- <212> PRT
- <213> *Mus musculus*

20 <400> 350

Asp 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 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
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 351

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

10 <210> 352
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

20 <210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

30 <210> 354
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 354

```

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattgggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc tcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagtig gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccatigtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657
    
```

<210> 355
 <211> 238
 5 <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 Gln Gln Gln 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
    
```

10 <210> 356
 <211> 717
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 356

ES 2 624 643 T3

```

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattgggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

```

```

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaga catcaatgtc aagtggaaga 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

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
 20 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
 50 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
 115 Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
 130 Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
 145 Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Thr
 180 Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 340 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 358
 <211> 5
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn
1 5

10

<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

```

caggtrccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tcttgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagt gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctggggtcaa ggaaccctag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccc aaac taactccatg 420
gtgaccctgg gatgcctgg caagggctat ttcctgagc cagtgacagt gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc tcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtccccctc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtcca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgtcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaa atgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactaaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320
ggtaa atga 1329
    
```

30 <210> 362
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 362

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
 20 Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
 35 Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
 65 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
 85 Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val
 100 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly
 115 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 130 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 145 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 195 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 210 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 225 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 245 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 260 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 275 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 290 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 305 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 325 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363
 <211> 1386
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<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 caagtgaaat taggttggat 240
cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatfatg 300
cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
tgggggtcta tggactactg gggcaagga acctcagtca ccgtctcctc agccaaaacg 420
acaccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg 480
accctgggat gcctgggcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
ctgagcagct cagtactgt cccctccagc acctggcca gcgagaccgt cacctgcaac 660
gttgcccacc cggccagcag caccaagggtg gacaagaaaa ttgtgccag ggatttgggt 720
tgtaagcctt gcataatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaaag 780
cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtca cgtgtgtgtg ggtagacatc 840
agcaaggatg atcccaggtt ccagttcagc tggtttgtag atgatgtgga ggtgcacaca 900
gctcagacgc aaccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
cccacatgac accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgca 1020
gctttccctg cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaagggtcca 1080
caggtgtaca ccattccacc tcccaggagag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
tgcatgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggacc 1200
ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcatc 1260
tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
gtgttacatg agggcctgca caaccaccat actgagaaga gcctctccca ctctctggt 1380
aatga
    
```

<210> 364
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 364

```

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

10

<210> 365
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 365

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggtc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggcaaggc 300
accaaggtgg agatcaaa
    
```

20

<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 cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctggcgaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaagga ctctgggtcac 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*

ES 2 624 643 T3

<400> 369

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcaccg gccataaccg cgtgccgagt 180
cgcttttagc gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaag  tggaattaa  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 cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaa 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 cagggcaccg 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 Ser Ile Ser 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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgcga gcgtgggcca tcgcgtgacc 60
 attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
 ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
 agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240
 ccggaagatt ttgcgaccta ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300
 10 ggcaccaaac tggaaattaa acgt 324

<210> 374
 <211> 122
 <212> PRT
 15 <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 tggtgcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgagag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
cggggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat acccggtgtg attattgcgc gcgcgaaggc 300
ctggattatg gcgattatta tgcggtgat tattggggcc agggcacctt ggtgaccgtc 366
tcgagc

```

<210> 376
 <211> 107
 5 <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
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
          100          105

```

<210> 377
 <211> 321
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*

<400> 377

```

gacatccaga tgaccagtc tccatctccc ctctccgat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60

```

```

ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a

```

<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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 379

```

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa 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
gtctctagt                                     369
    
```

<210> 380
 <211> 108
 <212> PRT
 15 <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

ES 2 624 643 T3

```

gacatccagc tgaccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggta ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcac aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcaactcca 240
ccagaagact tcgccactia ttactgcca caatagcatt tttttccaag cacattcggg 300
ggaggtacaa aagtagaaat caag 324

```

<210> 382
 <211> 121
 5 <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
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 95
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
110
115      120

```

10
 <210> 383
 <211> 363
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 383

```

gaggtgcagc tggtycagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
aatcataaat ttaaagggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
agt 363

```

20
 <210> 384
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25
 <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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 385

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
 ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa 120
 cccggcaaag cacctaaatc acttatatac ggacatcaa atctcgcac aggcgttctt 180
 tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatac ctccctccaa 240
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacattgggc 300
 10 ggcggcacia aagtagaaat taaa 324

<210> 386
 <211> 125
 <212> PRT
 15 <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

20 <210> 387
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 387

ES 2 624 643 T3

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
gattatttcc acgatggtag ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
gtcaccgtct ctagt 375

```

<210> 388

<211> 106

5 <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

```

10

<210> 389

<211> 318

<212> ADN

15 <213> *Mus musculus*

<400> 389

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180
ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtg agtagtgacc cactcacggt cggcggaggg 300
accaaggtgg agatcaaa 318

```

20

<210> 390

<211> 121

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

25

<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
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 391

gaggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcgggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 10 agt 363

<210> 392
 <211> 448
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

20 <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
 420 425 430 435
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 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 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 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
 225 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
 290 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 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
 340 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
 370 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 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
 420 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
 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
 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
 450

<210> 395
 <211> 446
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 395

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 Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 His 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 Phe Arg Val Val Ser
 290 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 Pro Ser Arg 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 Met Leu Asp Ser
 385 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 Trp Gln Gln 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 Pro Gly
 435 440 445

<210> 396
 <211> 445
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo humanizado

10 <400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser 10 Val Phe Thr Phe Thr 15 Ser
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser 25 Gly Phe Thr Phe Thr 30 Asp Tyr
 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 método para producir un polipéptido que es una parte inmunogénica de esclerostina humana, que comprende las etapas de:
- 5 a) tratar esclerostina para conseguir digestión triptica completa;
- b) recoger la muestra de digestión triptica que tiene el peso molecular promedio de 7122,0 Dalton (masa teórica de 7121,5 Dalton) como se determina por espectrometría de masas de cristal líquido de ionización de electropulverización 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 (TFA) 0,05 % a acetonitrilo 90 % en TFA 0,05 % a un caudal de 0,2 ml/min; y
- 10 c) purificar la parte inmunogénica.
2. Un polipéptido que puede obtenerse por el método de la reivindicación 1.
- 15 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 de acuerdo con la reivindicación 2.
4. Un anticuerpo monoclonal que se une al polipéptido de la reivindicación 2; se une con esclerostina humana con una constante de disociación de menos de o igual a 1×10^{-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.
- 20 5. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 4 que se une con polipéptidos T20, T20,6, T21-22 y N22,7-23,5 y tiene unión detectable mínima con polipéptidos T19,2, N14,6 y N18,6, en el que el polipéptido T20 tiene las secuencias DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRS AKPVTTEL VCSGQC GPAR y PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R;
- 25 en el que el polipéptido T20,6 tiene las secuencias DVSEYSCREL HFTR, WWRPSGPPFR CIPDRYR, SAKPVTTELVC SGQC GPAR y LVASCKCKRL TR;
- 30 en el que el polipéptido T21-22 tiene las secuencias DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRS AKPVTTEL VCSGQC GPAR y WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR;
- en el que el polipéptido T22,7-23,5 tiene la secuencia DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRS AKPVTTEL VCSGQC GPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS;
- 35 en el que el polipéptido T19,2 tiene las secuencias YVTDGP CR y VQLLCPGGEA PR;
- en el que el polipéptido T14,6 tiene las secuencias ENGGRRPPHPF, EIPELGFYP EPPP y DFGTEAARPO KGRKPRPRAR SAKANQA; y
- en el que el polipéptido N18,6 tiene la secuencia DATEIPELG EYEPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHPFE TK.
- 40 6. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 4 o 5 que es un fragmento F(ab')₂, Fab, Fab' o Fv.
7. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano.
- 45 8. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que se une con esclerostina humana con una constante de disociación de menos de o igual a 1×10^{-10} M, menos de o igual a 1×10^{-11} M o menos de o igual a 1×10^{-12} M.
9. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, 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.
- 50 10. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9 para uso en el tratamiento de la osteoporosis o la osteopenia.
- 55 11. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9 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,
- 60
- 65

- 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,
- 5 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,
- 10 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
- 15 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.
- 20 12. El anticuerpo monoclonal de una cualquiera de las reivindicaciones 4-9 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 VSAAVGGTIVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
 51 YDASDLASGV PSRFSGSGG TQFTLTISGV QCADAATYIC QGAYNDVIYA
 101 FGGTEVVVK RTDAAPTISI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
 151 WKIDGSEKQN GVLNSWIDQD SKDSTYSMSS TLLTKDEYE RHNSYTCEAT
 201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

B.

1 QLEESGRL VTPGTPLTLT CTASGFSISS YMMNWVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRNDYAS WAKGRFTISR TSTMDIKMT SLITGDTARY FCARNWNLWG
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPI AFGSAAQTNS MVTILGCLVKG YFPEPVTVTW
 151 NSGSLSSGVH TFPVAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSSETV CNVAHPASST
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT LTPKVTCVVV
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
 301 NGKEFKCRVN SAAPPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK

Figura 1

A.

1 QIVLTQPTI VSASPGEKVT LICASSSSVS FVDWFQKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGEVGPAP FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPTTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNFFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC

B.

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLSL TCSFSGFSL S TSGMGVGVIR HPSGKNLEWL
 51 AHIWDDVKR YNPVLKSRIT ISKDTNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSEVTVCNVA HPASSTKVOK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLTIITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TOPREEQFNS
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI M
 401 DTDGSYFVYS KLNQVQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLNHHHTE KSLSHSPGK

Figura 2

A.

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSDV YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFFPSSEQLT SGGASWVCFL NNFYPKDINV
 151 KWKIDGGERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTITKDEY ERHNSYTCEA
 201 THKTSTSPIV KSEFNRNEC

B.

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGTS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTLL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVVK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDEPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTPKQEM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIM
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHHHHTTE KSLSHSPGK

Figura 3

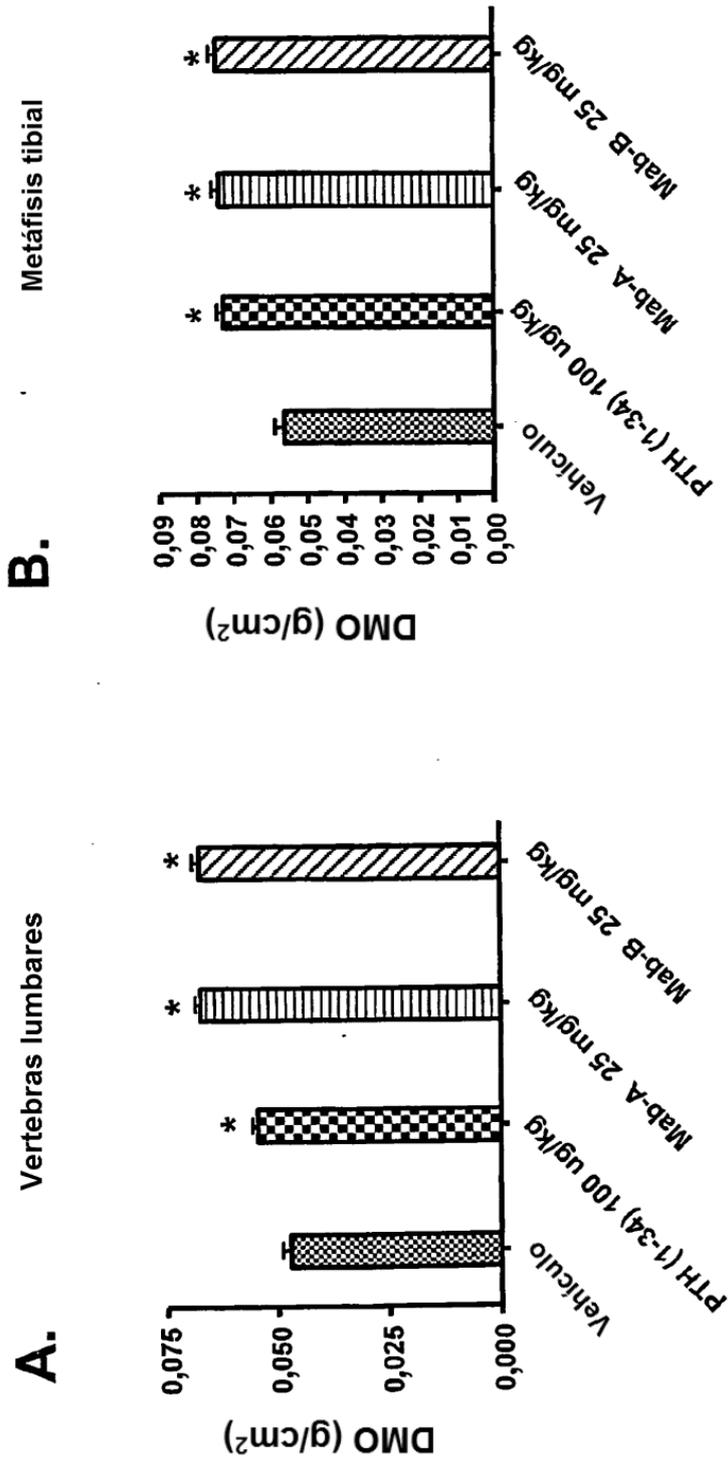
A.

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG
 51 SSNLEDGVPS RFGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD AAPTVISIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINVKWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKI
 201 STSPIVKSEFN RNEC

B.

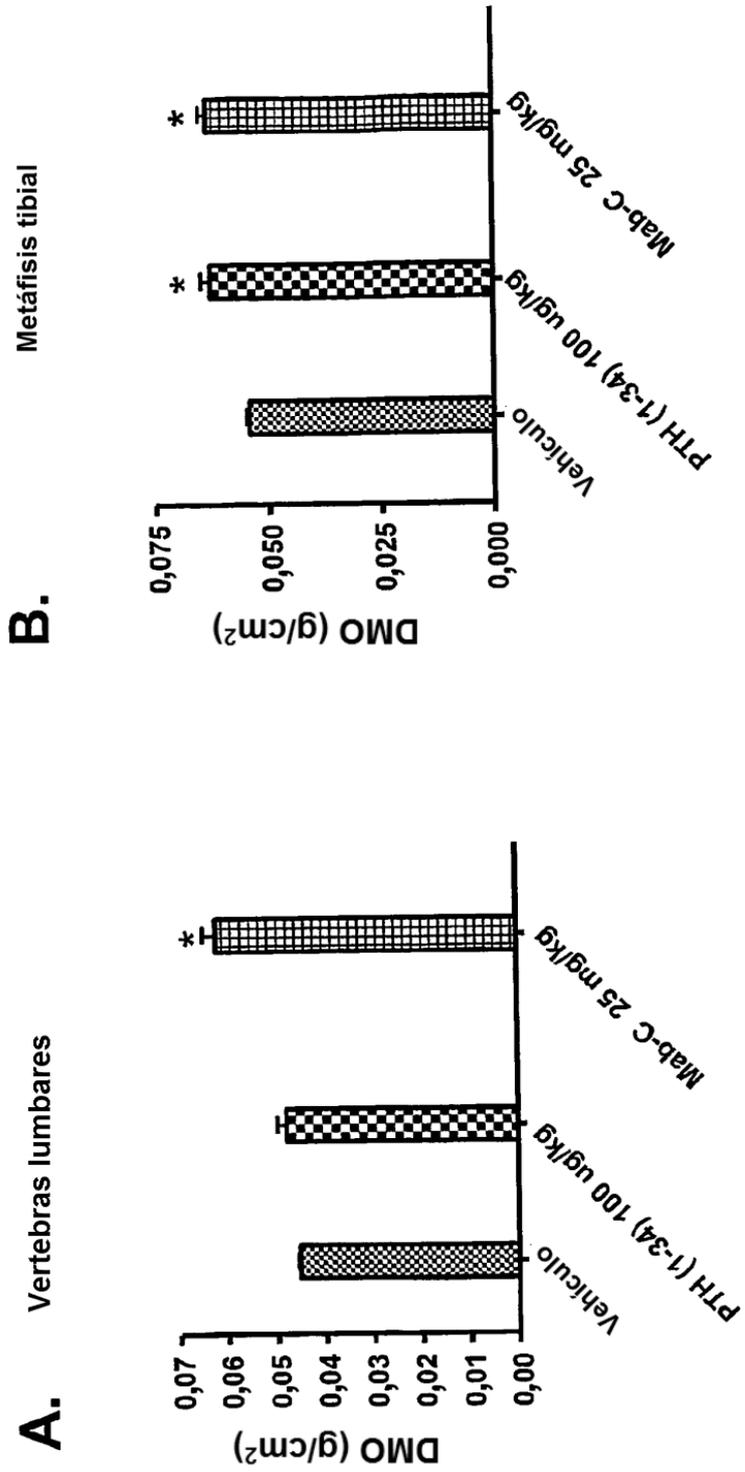
1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SKKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL APGSAQTNS MVTLGCLVKG
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFFAVLQSDI YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFFAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK

Figura 4



* = estadísticamente significativamente diferente del vehículo
 Barras de error = media +/- desviación típica

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 QGWQAFKNDA TEIIP^{EL}GEY PEPP^{EL}ENN KTMN^{RA}ENGG RPPH^{HP}FE^{ET}K
 51 DVSEYS^{CR}EL HFTRYV^{TD}GP ^{C2}CRSAK^{PV}TEL ^{C3}VCSGQ^{CG}PAR · LLPNAIG^RGK
 101 WWRPSG^{PD}FR ^{C1}CIPDRY^{RA}QR VOLL^{CP}GGEA PRARKV^{RL}V^A ^{C4}SCK^{CK}RL^{TR}F
 151 H^{NQ}SELK^{DF}G TEAAR^{PQ}KGR KPRPR^{ARS}AK ANQAE^{LE}NAY ^{C5} ^{C6} ^{C7} ^{C8}

1 CAGGGGTGGC AGCGGTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT
 51 CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA
 101 ACCGGCGGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAA
 151 GACGTGTCG AGTACAGCTG CCGGAGCTG CACTTACCC GCTACGTGAC
 201 CGATGGCCG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG
 251 GCCAGTGGG CCCGGCCGC CTGCTGCCCA ACGCCATCGG CCGCGCAAG
 301 TGGTGGCGAC CTAGTGGCC CGACTTCCGC TGCATCCCCG ACCGCTACCG
 351 CGCGCAGCG GTGCAGCTG TGTGTCCCG TGGTGAGGG CCGCGCGCG
 401 GCAAGGTGG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCT CACCCGCTC
 451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGACTTCGG ACCGAGCGG CTCGGCCGCA
 501 GAAGGGCCG AAGCCGCGG CCCGGCCCG GAGCGCCAA GCCAACCCAGG
 551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC

Figura 8

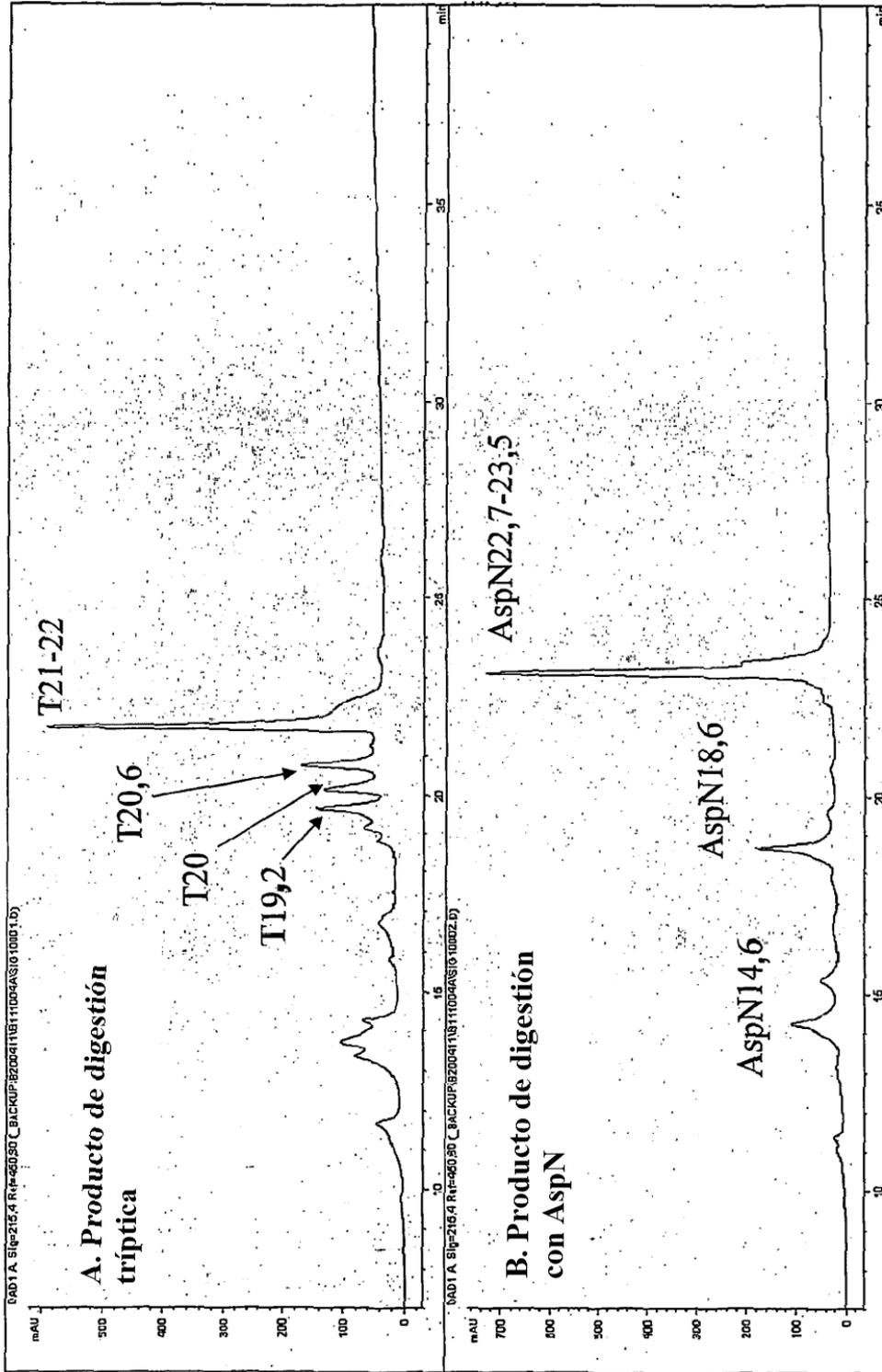


Figura 10

Péptidos	Pos. sec	Masa obs.	Secuencia
T19, 2	65-72 121-132	2146, 34 (2145, 8)	1. YVTDGP CR (910) C2 2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6
T20	51-90 104-149	9620, 8 (MALDI); (4419, 1) (5226, 2)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR 2. PSGPDER CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20, 6	51-64 101-117 73-90 138-149	7105, 7 (MALDI); 3944, 5 3177, 0	1. DVSEYSCREL HFTR (1740, 9) C1 2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206, 6) C5 3. SAKPVTEIIVC SGQCGPAR (1802, 2) C3, C4 4. LVASCKCKRL TR (1378, 5) C7, C8
T21-22	51-90 101-149	10.147 (MALDI); (4419, 1) (5754, 8)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR 2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA 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		DATEIPELG EYEPPEPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE TK (Glicopéptido)
AspN22, 7-23, 5	51-154	11.740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

Figura 12

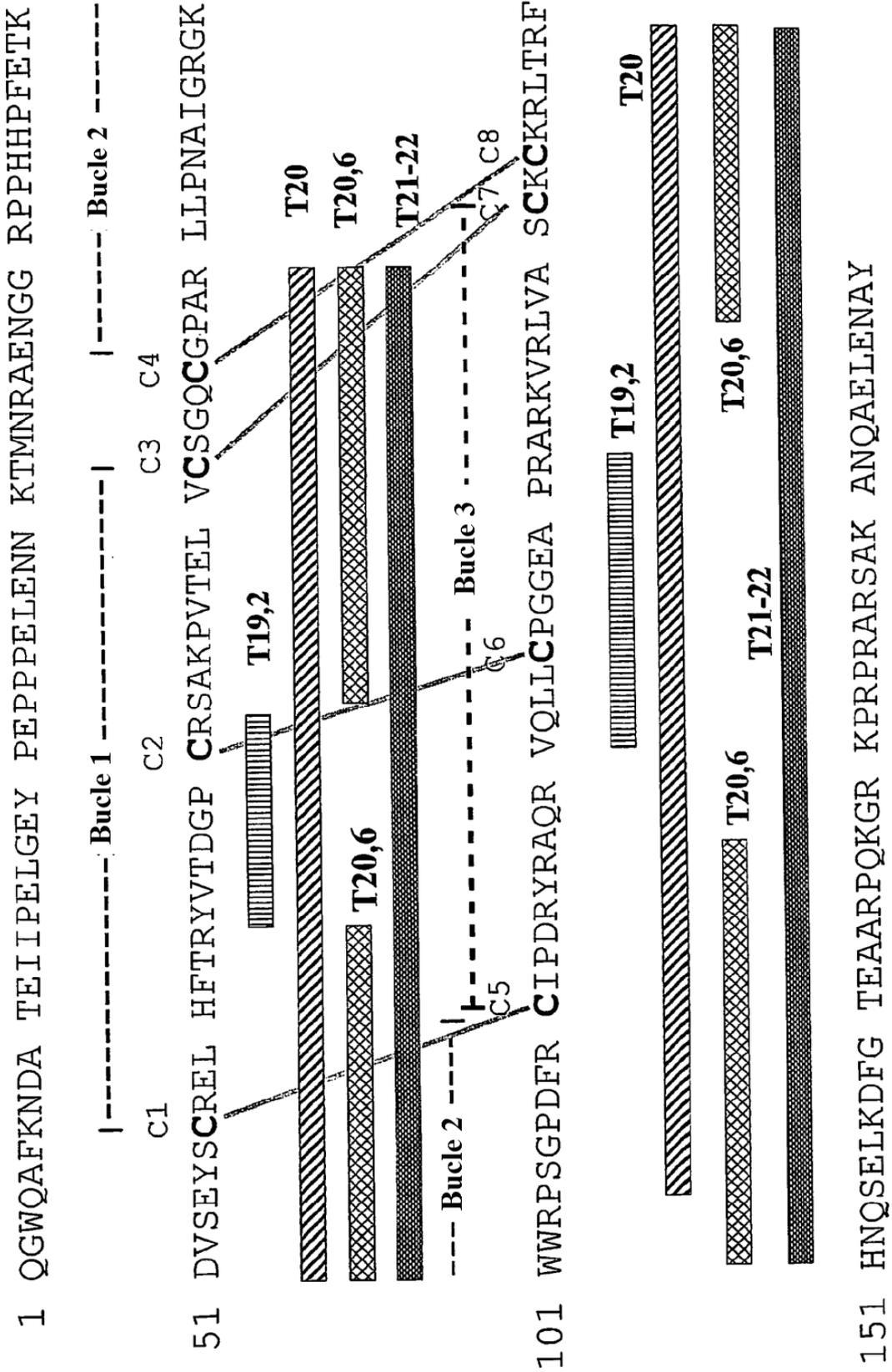


Figura 13

1 QGWQAFKND A TEIIP E LGEY PEPP E LENN KTMNRAENGG RPPHHPFFETK
AspN18,6



AspN14,6 AspN14,6 C3 C4



51 DVSEYSCREL HFTRYVTDGP **C**RS AKPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK
AspN22,7-23,5 C7, C8



101 WWRPSGPDFR **C**IPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
C5 C6

AspN22,7-23,5

151 HNQSELKDFG TEAAPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY



AspN14,6

Figura 14

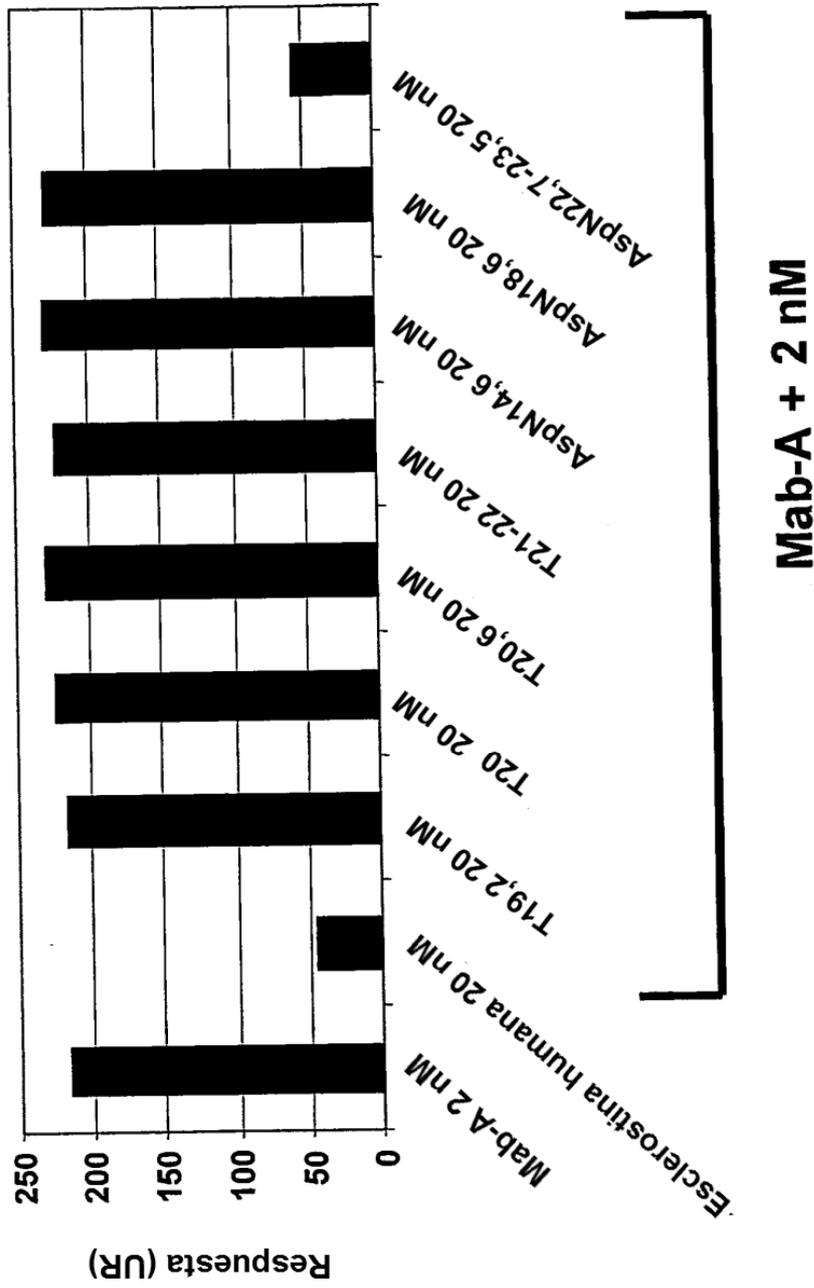


Figura 15

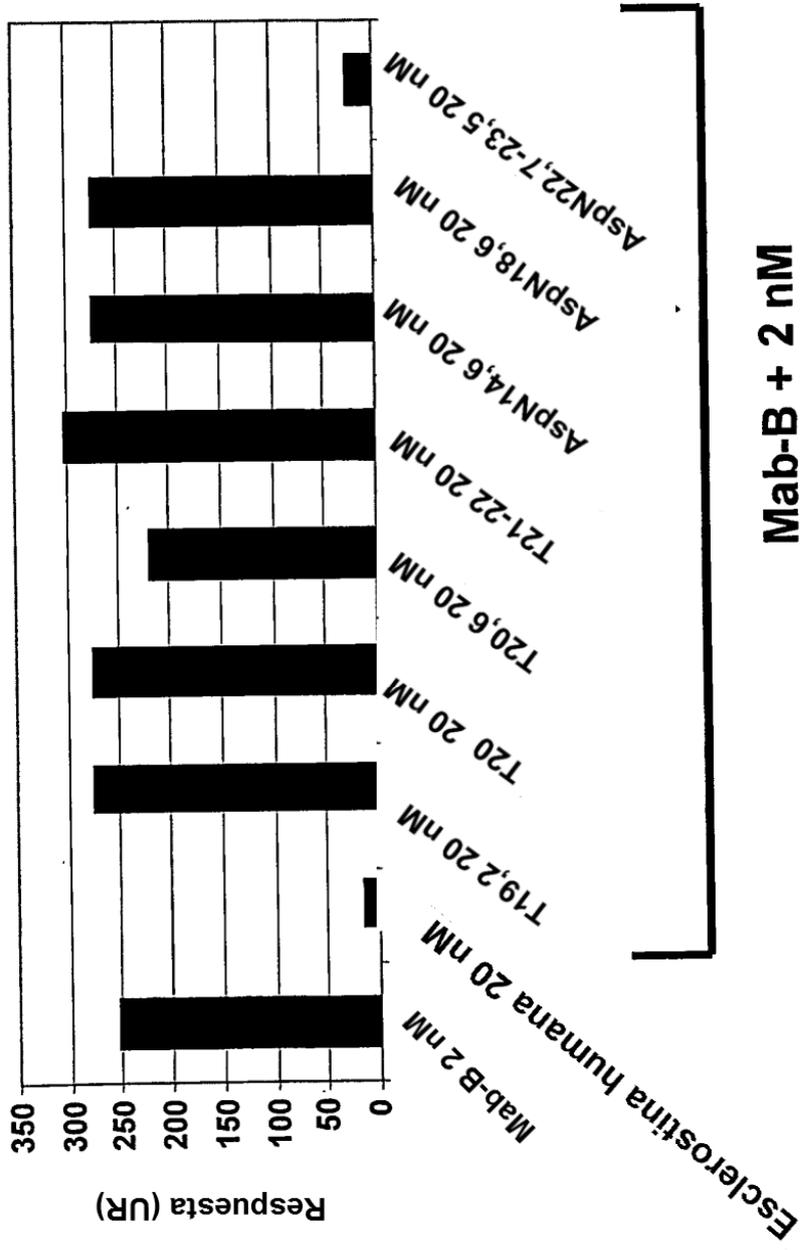


Figura 16

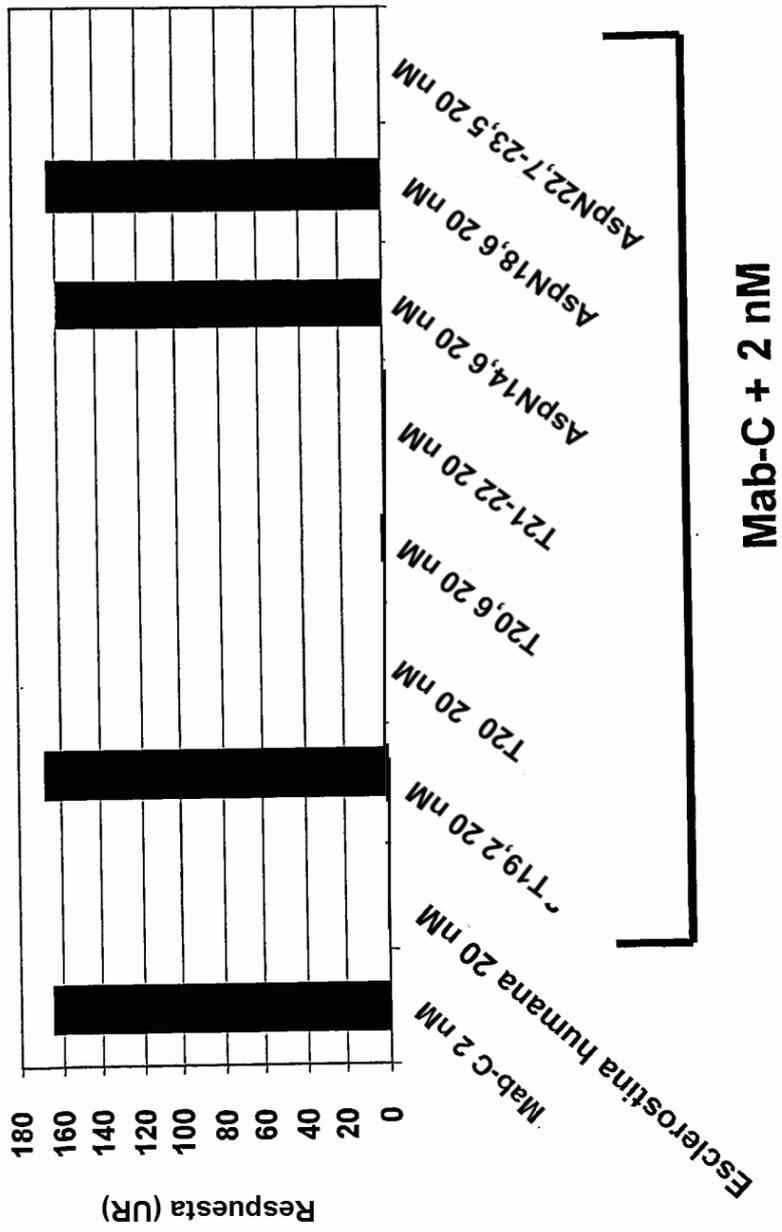


Figura 17

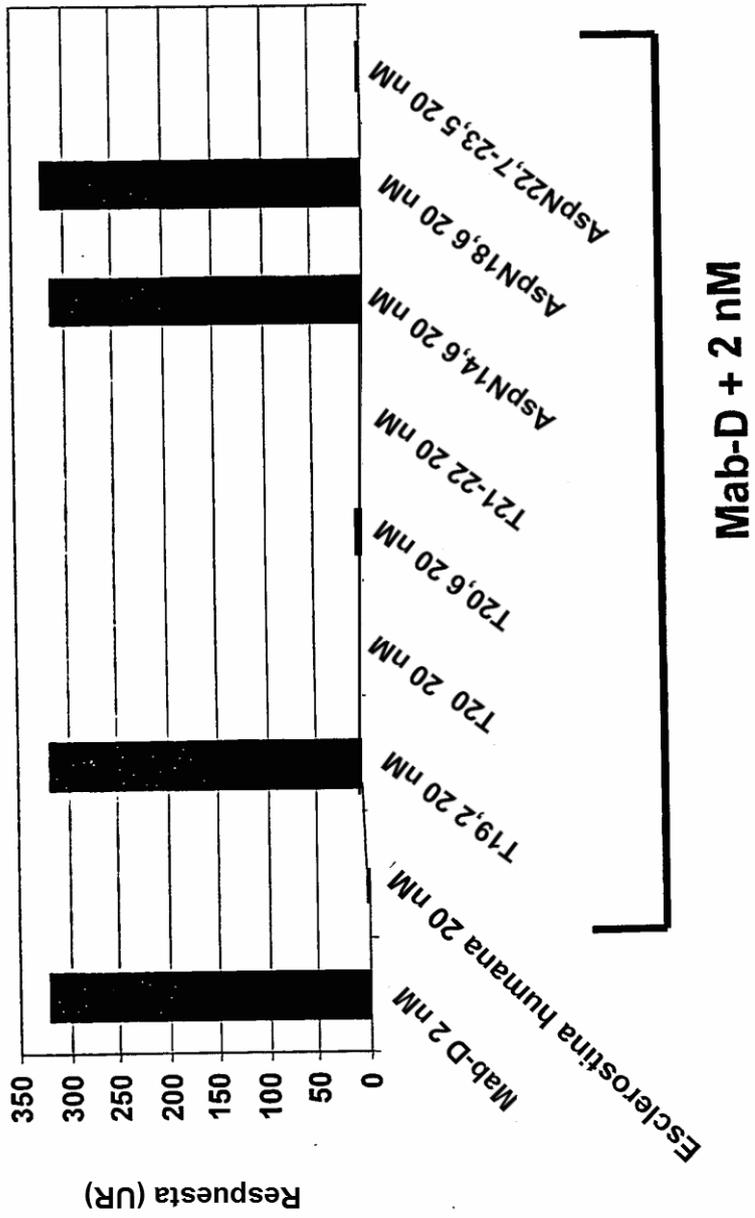


Figura 18

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

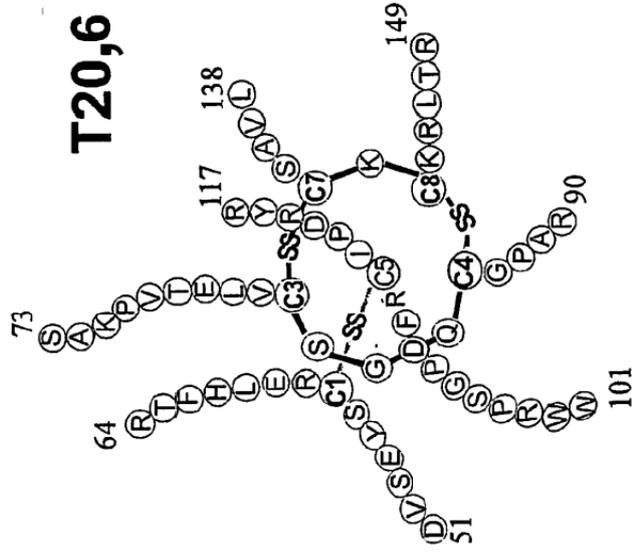


Figura 19

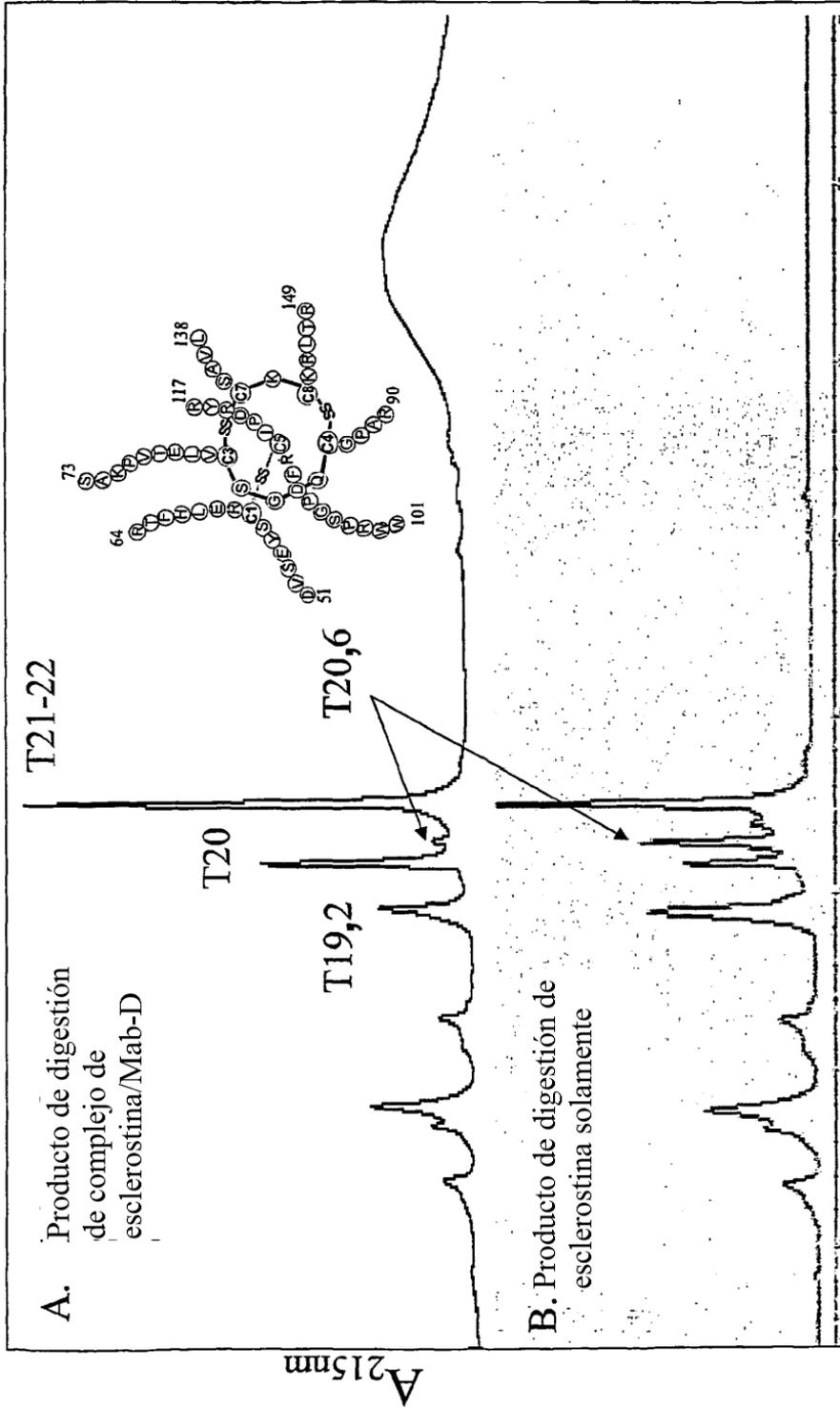


Figura 20

Epítipo "derivado de T20,6 1 (nudo de cistina + 4 ramas)"
para Mab-D

C1RELHFTR SAKPVT~~ELVC3SGQC4~~
 C5IPDRYR LVASC7KC8

"derivado de T20,6 1 (nudo de
cistina + 4 ramas)"

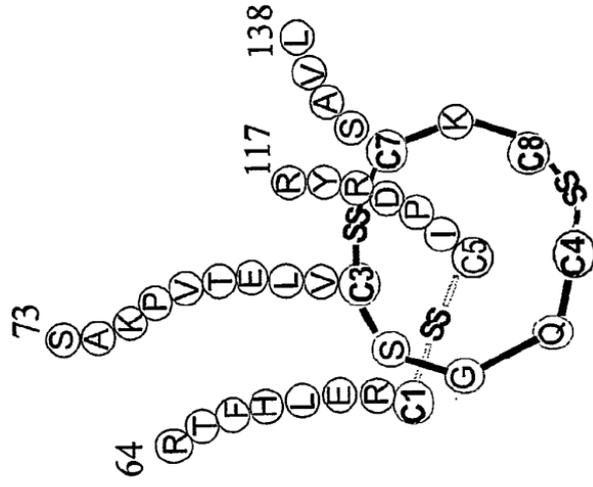
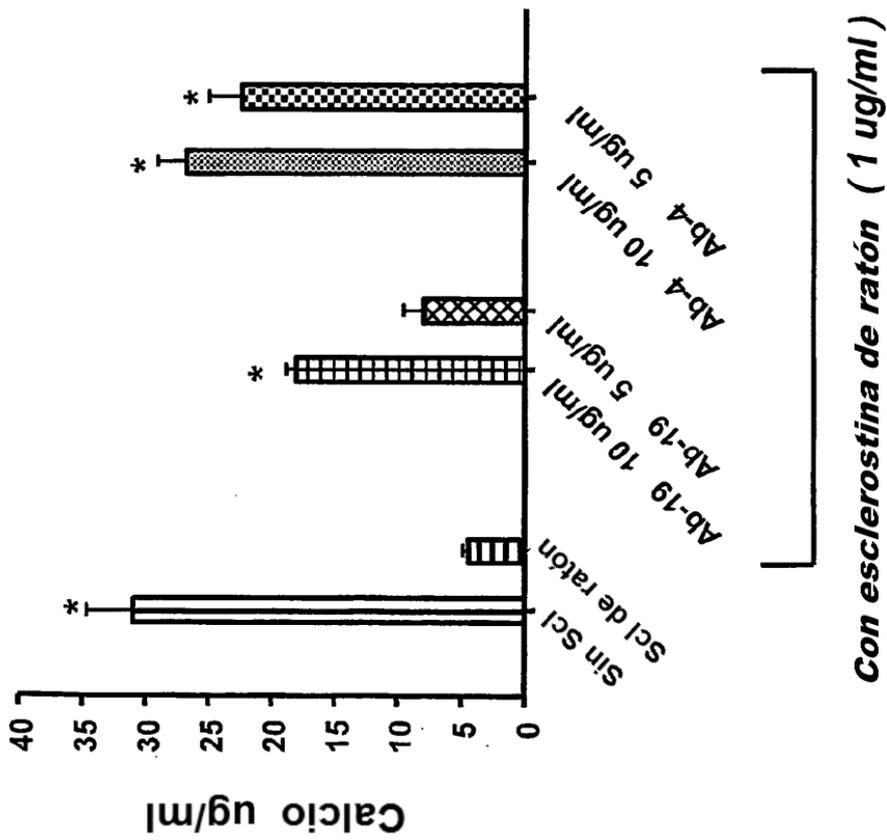
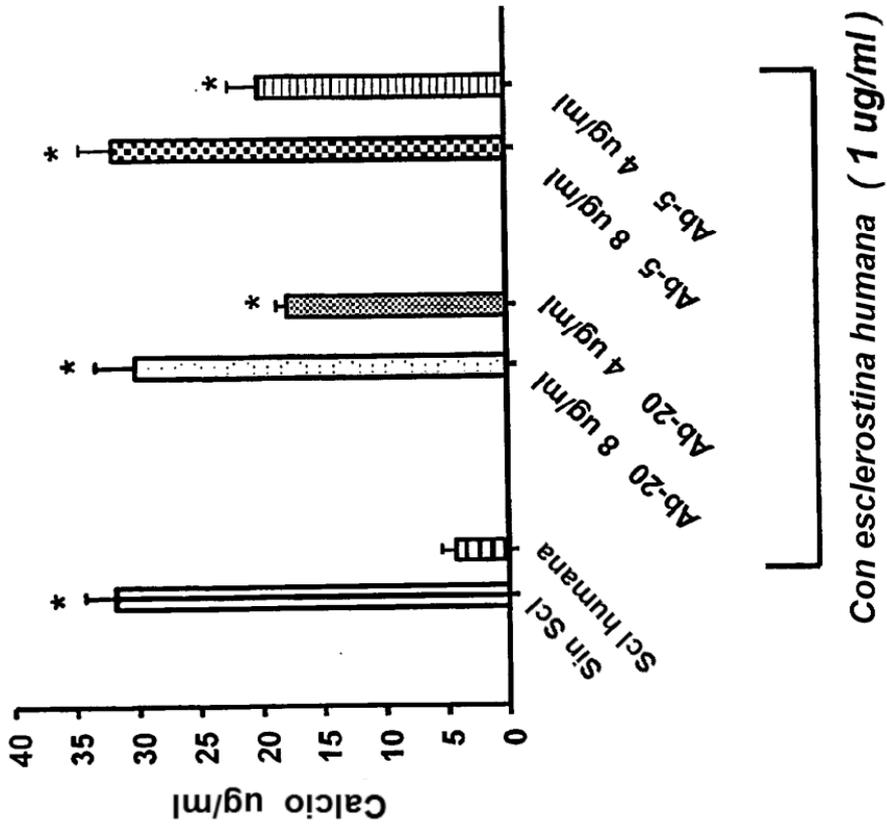


Figura 21



* = estadísticamente significativamente diferente del grupo Scl de ratón
Barras de error = media +/- ETM

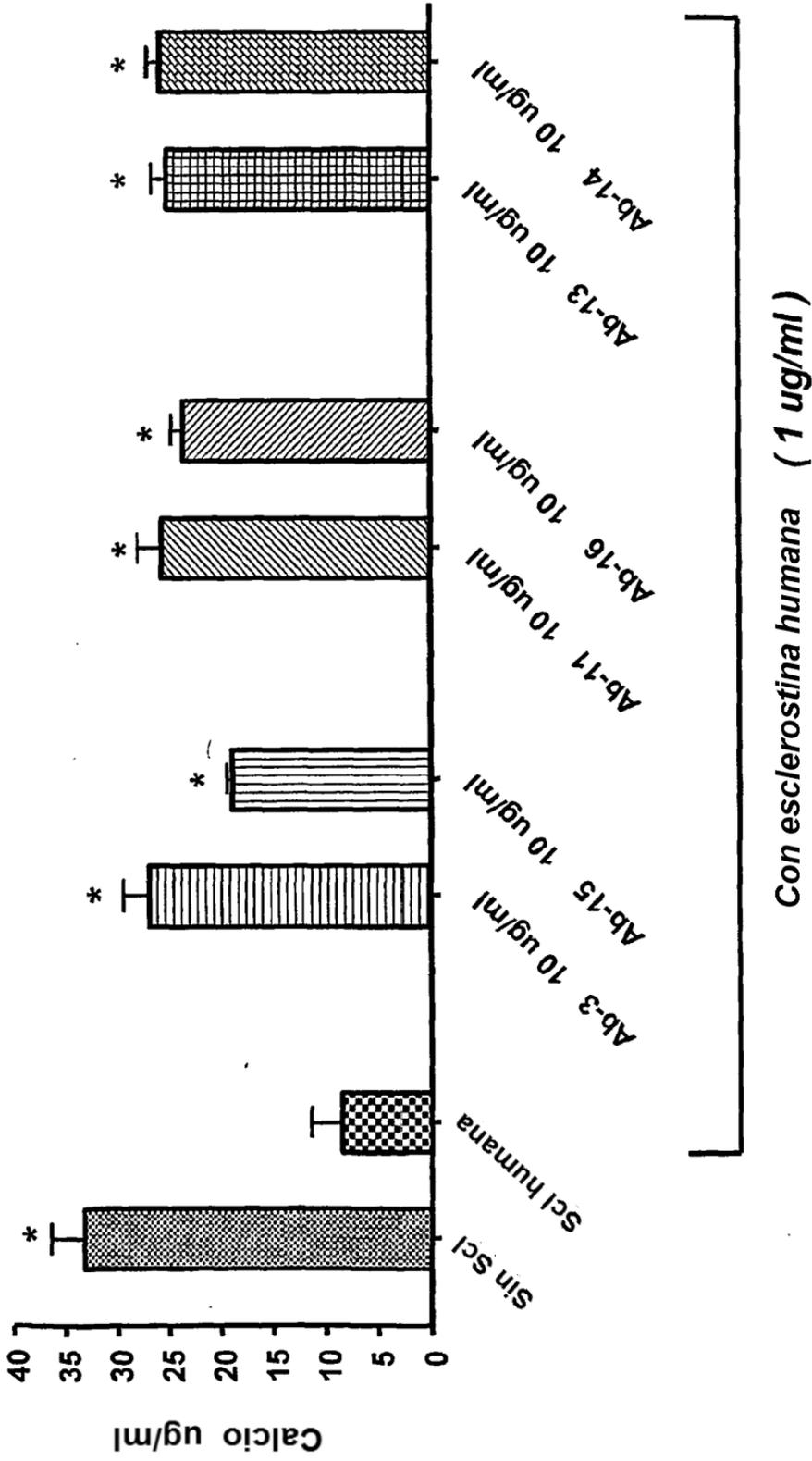
Figura 22



* = 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

