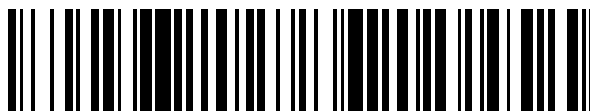


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 612**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 16/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 39/395</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>C12N 15/09</b>	(2006.01)
<b>G01N 33/53</b>	(2006.01)
<b>G01N 33/68</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2010 PCT/JP2010/002771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.10.2010 WO10119704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2010 E 10764291 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2419447**

54 Título: **Anticuerpos que se unen específicamente a oligómeros de beta A y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**17.04.2009 US 212986 P**  
**26.02.2010 US 282549 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.11.2017**

73 Titular/es:

**IMMUNAS PHARMA, INC. (100.0%)**  
**Kanagawa Science Park R&D D11F 3-2-1 Sakado**  
**Takatsu-ku Kawasaki-shi**  
**Kanagawa 213-0012, JP**

72 Inventor/es:

**YOKOSEKI, TATSUKI;**  
**OKAMOTO, YASUhide;**  
**UMEDA, MAKOTO;**  
**ITO, TOSHIYUKI;**  
**IMAI, YUKIHO;**  
**FUJII, SHINOBU y**  
**TAKAMATSU, NAOFUMI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 641 612 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Anticuerpos que se unen específicamente a oligómeros de beta A y uso de los mismos

### Técnica antecedente

5 El número de pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) es de más de aproximadamente 26 millones en el mundo entero en 2006, y se predice que seguirá aumentando en una sociedad senescente (Documento no de patente 1). Sin embargo, no hay ningún agente terapéutico curativo que detenga o invierta el avance de la enfermedad de Alzheimer, aunque hay disponibles comercialmente agentes terapéuticos que retardan el avance de la enfermedad.

10 Pruebas diversas han demostrado que el deterioro de la memoria surge de una disfunción sináptica desencadenada por oligómeros solubles de beta amiloide (beta A) (véanse los Documentos no de patente 2 y 3). La acumulación y la deposición excesivas de oligómeros de beta A pueden ser el desencadenante de una serie de cascadas patológicas que conducen a la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, intervención terapéutica que selecciona como diana oligómeros de beta A puede ser eficaz para bloquear estas cascadas (véanse los Documentos no de patente 4 y 5).

15 Recientemente, se vienen desarrollando fármacos de anticuerpos que seleccionan como diana la beta A. Sin embargo, los anticuerpos previamente documentados antioligómero de beta A no se unen específicamente a oligómeros de beta A, sino que se unen a las tres formas; es decir, monómeros, oligómeros y fibrillas de beta A. Así, aunque sean administrados *in vivo*, se cree que la cantidad de anticuerpos que se une a oligómeros de beta A sería relativamente baja, y puede ser preciso aumentar la dosificación para obtener un efecto. Además, dado que hay presentes monómeros de beta A en el cerebro de individuos sanos, la unión de los anticuerpos a monómeros de beta A puede causar efectos secundarios.

Además, la cantidad de oligómero de beta A podía ser un indicio de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, era difícil medir oligómeros de beta A solos usando anticuerpos anti beta A convencionales.

Hillen et al. (BP 1) dan a conocer anticuerpos humanizados que se unen a un globulómero de  $\beta A$  (1-42) que puede ser usado en la diagnosis, el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer y afecciones afines.

25 Acton et al. (BP 2) dan a conocer anticuerpos que reconocen diferencialmente la conformación multidimensional de ligandos difusibles derivados de la  $\beta A$  (ADDL) que pueden ser usados para detectar los ADDL y para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer.

Basi et al. (BP 3) dan a conocer anticuerpos humanizados que reconocen el péptido  $\beta$ -amiloide que pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades asociadas con depósitos amiloides de  $\beta A$  en el cerebro de un paciente.

30 A continuación, se muestra la información de la técnica anterior relacionada con la presente invención.

### Lista de referencias

#### **Bibliografía de patente**

BP 1: WO 2008/150946

BP 2: WO 2006/055178

35 BP 3: WO 2003/077858

#### **Bibliografía no de patente**

BNP 1: Brookmeyer R et al., Alzheimer's Dement. Jul; 3 (3): 186-91, 2007

BNP 2: Klein WL, Trends Neurosci. 24: 219-224, 2001

BNP 3: Selkoe DJ, Science 298: 789-791, 2002

40 BNP 4: Haass C et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 8: 101-12, 2007

BNP 5: Lee EB, et al.: J. Biol. Chem. 281: 4292-4299, 2006

### Compendio de la invención

#### **Problema técnico**

45 La presente invención fue lograda en vista de las anteriores circunstancias. Un objetivo de la presente invención es proporcionar anticuerpos que se unen específicamente a oligómeros de beta A, y usos de los mismos. Más específicamente, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen específicamente a oligómeros de beta

A, métodos para detectar oligómeros de beta A usando los anticuerpos, métodos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer usando los anticuerpos, composiciones y agentes farmacéuticos que comprenden los anticuerpos, agentes y equipos de reactivos para detectar oligómeros de beta A, y agentes y equipos de reactivos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer.

## 5 Solución al problema

Los presentes inventores produjeron con éxito múltiples anticuerpos monoclonales que son específicos únicamente a oligómeros solubles de beta amiloide (beta A) y no reconocen los monómeros de beta A solubles que son moléculas fisiológicas, usando un tetrámero de beta A aislado como antígeno.

10 Así, los presentes inventores dan a conocer que múltiples anticuerpos son candidatos prometedores para anticuerpos terapéuticos para tratar/prevenir la enfermedad de Alzheimer, o para anticuerpos diagnósticos para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, la presente invención versa sobre un anticuerpo que reconoce un tetrámero de beta A aislado como un antígeno, no uniéndose el anticuerpo a un monómero de beta A, que se selecciona del grupo constituido por:

- 15 – un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como CDR3; y
- 20 – un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 como VH y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 como VL.

También se dan a conocer los anticuerpos siguientes:

- [1] Un anticuerpo que reconoce un tetrámero de beta A aislado como un antígeno, no uniéndose el anticuerpo a un monómero de beta A.
- [2] El anticuerpo de [1], que es uno del (1) al (99) siguientes:
- 25 (1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530;
- (2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532;
- (3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);
- 30 (4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534;
- (5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536;
- (6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5);
- 35 (7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 538;
- (8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540;
- (9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);
- 40 (10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542;
- (11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544;
- (12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11);
- 45 (13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 546;

## ES 2 641 612 T3

- (14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548;
- (15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);
- 5 (16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550;
- (17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552;
- (18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17);
- 10 (19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554;
- (20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556;
- (21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);
- 15 (22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558;
- (23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560;
- (24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23);
- 20 (25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562;
- (26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564;
- (27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);
- 25 (28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566;
- (29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568;
- (30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29);
- 30 (31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570;
- (32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572;
- (33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);
- 35 (34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574;
- (35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576;
- (36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35);
- 40 (37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 578;
- (38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 580;
- (39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);
- 45 (40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582;

## ES 2 641 612 T3

- (41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584;
- (42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41);
- 5 (43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586;
- (44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588;
- (45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);
- 10 (46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590;
- (47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592;
- (48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47);
- 15 (49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 (como parte de la invención);
- (50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 (como parte de la invención);
- (51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);
- 20 (52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598;
- (53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600;
- (54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53);
- 25 (55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 602;
- (56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604;
- (57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);
- 30 (58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606;
- (59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608;
- (60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59);
- 35 (61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610;
- (62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 612;
- (63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);
- 40 (64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614;
- (65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616;
- (66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65);
- 45 (67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618;

## ES 2 641 612 T3

- (68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620;
- (69) un anticuerpo que comprende la cadena H de (67) y la cadena L de (68);
- 5 (70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622;
- (71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624;
- (72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71);
- 10 (73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626;
- (74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628;
- (75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);
- 15 (76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630;
- (77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632;
- (78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (76) y la cadena L de (77);
- 20 (79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634;
- (80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636;
- (81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);
- 25 (82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638;
- (83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640;
- (84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83);
- 30 (85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 642;
- (86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 644;
- (87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);
- 35 (88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646;
- (89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648;
- (90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89);
- 40 (91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650;
- (92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652;
- (93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);
- 45 (94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654;

## ES 2 641 612 T3

- (95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656;
- (96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95);
- 5 (97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 658;
- (98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660; y
- (99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98).
- [3] El anticuerpo de [1], que es uno del (1) al (200) siguientes:
- 10 (1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3;
- 15 (2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3;
- (3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);
- (4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530 como VH;
- 20 (5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532 como VL;
- (6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5);
- (7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 como CDR3;
- 25 (8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 como CDR3;
- (9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);
- 30 (10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534 como VH;
- (11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536 como VL;
- (12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11);
- 35 (13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 como CDR3;
- (14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 como CDR3;
- 40 (15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);
- (16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 538 como VH;
- (17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540 como VL;

45

## ES 2 641 612 T3

- (18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17);
- (19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 como CDR3;
- 5 (20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 como CDR3;
- (21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);
- 10 (22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542 como VH;
- (23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544 como VL;
- (24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23);
- 15 (25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 como CDR3;
- (26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 como CDR3;
- 20 (27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);
- (28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 546 como VH;
- (29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548 como VL;
- 25 (30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29);
- (31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 como CDR3;
- 30 (32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 como CDR3;
- (33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);
- (34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550 como VH;
- 35 (35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 como VL;
- (36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35);
- (37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 como CDR3;
- 40 (38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 como CDR3;
- (39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);
- 45 (40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 como VH;



## ES 2 641 612 T3

- (41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 como VL;
- (42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41);
- 5 (43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 como CDR3;
- (44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 como CDR3;
- 10 (45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);
- (46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 como VH;
- (47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 como VL;
- 15 (48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47);
- (49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 como CDR3;
- 20 (50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 como CDR3;
- (51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);
- (52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562 como VH;
- 25 (53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564 como VL;
- (54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53);
- (55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 como CDR3;
- 30 (56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 como CDR3;
- (57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);
- 35 (58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566 como VH;
- (59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568 como VL;
- (60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59);
- 40 (61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 como CDR3;
- (62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 como CDR3;
- 45

## ES 2 641 612 T3

- (63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);
- (64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570 como VH;
- 5 (65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572 como VL;
- (66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65);
- (67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 como CDR3;
- 10 (68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 como CDR3;
- (69) un anticuerpo que comprende la cadena H de (67) y la cadena L de (68);
- 15 (70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574 como VH;
- (71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576 como VL;
- (72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71);
- 20 (73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 como CDR3;
- (74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 como CDR3;
- 25 (75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);
- (76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 578 como VH;
- (77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 580 como VL;
- 30 (78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (75) y la cadena L de (76);
- (79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 como CDR3;
- 35 (80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 como CDR3;
- (81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);
- (82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 como VH;
- 40 (83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 como VL;
- (84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83);
- 45 (85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 como CDR3;

## ES 2 641 612 T3

- (86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 como CDR3;
- (87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);
- 5 (88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 como VH;
- (89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 como VL;
- (90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89);
- 10 (91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 como CDR3;
- (92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 como CDR3;
- 15 (93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);
- (94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 como VH;
- (95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 como VL;
- 20 (96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95);
- (97) un anticuerpo que comprende una cadena H según la presente invención que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3 (como parte de la invención);
- 25 (98) un anticuerpo que comprende una cadena L según la presente invención que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como CDR3 (como parte de la invención);
- (99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98);
- (100) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 como VH de la presente invención;
- 30 (101) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 como VL de la presente invención;
- (102) un anticuerpo que comprende la cadena H de (100) y la cadena L de (101);
- (103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 como CDR3;
- 35 (104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 como CDR3;
- (105) un anticuerpo que comprende la cadena H de (103) y la cadena L de (104);
- 40 (106) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 como VH;
- (107) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600 como VL;
- 45

## ES 2 641 612 T3

- (108) un anticuerpo que comprende la cadena H de (106) y la cadena L de (107);
- (109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 como CDR3;
- 5 (110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 304 como CDR3;
- (111) un anticuerpo que comprende la cadena H de (109) y la cadena L de (110);
- 10 (112) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 602 como VH;
- (113) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604 como VL;
- (114) un anticuerpo que comprende la cadena H de (112) y la cadena L de (113);
- 15 (115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 como CDR3;
- (116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 320 como CDR3;
- 20 (117) un anticuerpo que comprende la cadena H de (115) y la cadena L de (116);
- (118) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 como VH;
- (119) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608 como VL;
- 25 (120) un anticuerpo que comprende la cadena H de (118) y la cadena L de (119);
- (121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 326 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 como CDR3;
- 30 (122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 336 como CDR3;
- (123) un anticuerpo que comprende la cadena H de (121) y la cadena L de (122);
- (124) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610 como VH;
- 35 (125) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 612 como VL;
- (126) un anticuerpo que comprende la cadena H de (124) y la cadena L de (125);
- (127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 342 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 como CDR3;
- 40 (128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 como CDR3;
- (129) un anticuerpo que comprende la cadena H de (127) y la cadena L de (128);
- 45 (130) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614 como VH;

- (131) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 como VL;
- (132) un anticuerpo que comprende la cadena H de (130) y la cadena L de (131);
- 5 (133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 como CDR3;
- (134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 como CDR3;
- 10 (135) un anticuerpo que comprende la cadena H de (133) y la cadena L de (134);
- (136) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618 como VH;
- (137) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 como VL;
- 15 (138) un anticuerpo que comprende la cadena H de (136) y la cadena L de (137);
- (139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 como CDR3;
- 20 (140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384 como CDR3;
- (141) un anticuerpo que comprende la cadena H de (139) y la cadena L de (140);
- (142) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 como VH;
- 25 (143) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 como VL;
- (144) un anticuerpo que comprende la cadena H de (142) y la cadena L de (143);
- (145) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 390 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394 como CDR3;
- 30 (146) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 como CDR3;
- (147) un anticuerpo que comprende la cadena H de (145) y la cadena L de (146);
- 35 (148) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626 como VH;
- (149) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628 como VL;
- (150) un anticuerpo que comprende la cadena H de (148) y la cadena L de (149);
- 40 (151) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 406 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 como CDR3;
- (152) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 como CDR3;
- 45 (153) un anticuerpo que comprende la cadena H de (151) y la cadena L de (152);

## ES 2 641 612 T3

- (154) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630 como VH;
- (155) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 como VL;
- 5 (156) un anticuerpo que comprende la cadena H de (154) y la cadena L de (155);
- (157) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 422 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 424 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 426 como CDR3;
- 10 (158) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 428 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 como CDR3;
- (159) un anticuerpo que comprende la cadena H de (157) y la cadena L de (158);
- (160) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634 como VH;
- 15 (161) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636 como VL;
- (162) un anticuerpo que comprende la cadena H de (160) y la cadena L de (161);
- (163) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 438 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 442 como CDR3;
- 20 (164) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 446 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 448 como CDR3;
- (165) un anticuerpo que comprende la cadena H de (163) y la cadena L de (164);
- 25 (166) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638 como VH;
- (167) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640 como VL;
- (168) un anticuerpo que comprende la cadena H de (166) y la cadena L de (167);
- 30 (169) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 456 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 458 como CDR3;
- (170) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 462 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 464 como CDR3;
- 35 (171) un anticuerpo que comprende la cadena H de (169) y la cadena L de (170);
- (172) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 642 como VH;
- (173) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 644 como VL;
- 40 (174) un anticuerpo que comprende la cadena H de (172) y la cadena L de (173);
- (175) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 470 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 472 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 como CDR3;
- 45 (176) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 478 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 480 como CDR3;

## ES 2 641 612 T3

- (177) un anticuerpo que comprende la cadena H de (175) y la cadena L de (176);
- (178) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646 como VH;
- 5 (179) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648 como VL;
- (180) un anticuerpo que comprende la cadena H de (178) y la cadena L de (179);
- (181) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 486 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 488 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 490 como CDR3;
- 10 (182) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 como CDR3;
- (183) un anticuerpo que comprende la cadena H de (181) y la cadena L de (182);
- 15 (184) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 como VH;
- (185) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 como VL;
- (186) un anticuerpo que comprende la cadena H de (184) y la cadena L de (185);
- 20 (187) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 como CDR3;
- (188) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 512 como CDR3;
- 25 (189) un anticuerpo que comprende la cadena H de (187) y la cadena L de (188);
- (190) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 como VH;
- (191) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656 como VL;
- 30 (192) un anticuerpo que comprende la cadena H de (190) y la cadena L de (191);
- (193) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522 como CDR3;
- 35 (194) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 528 como CDR3;
- (195) un anticuerpo que comprende la cadena H de (193) y la cadena L de (194);
- (196) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 658 como VH;
- 40 (197) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660 como VL;
- (198) un anticuerpo que comprende la cadena H de (196) y la cadena L de (197);
- 45 (199) un anticuerpo que comprende una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198), que tenga una actividad equivalente al anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198); y
- (200) un anticuerpo que se una el epítipo unido por el anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198).

- [4] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [3], o de la invención, siendo el anticuerpo un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.
- [5] Un fragmento de unión a antígenos del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4], o de la invención, seleccionándose el fragmento de unión a antígenos entre Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, diacuerpo y sc(Fv)<sub>2</sub>.
- 5 [6] Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [7] La composición de [6], que es una composición contra la discapacidad cognitiva, una composición terapéutica para la enfermedad de Alzheimer, una composición para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer, una composición para suprimir la formación de placa senil, una composición para suprimir la acumulación de beta A, una composición antineurotóxica, una composición para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A, o una composición contra la toxicidad sináptica.
- 10 [8] Un método para detectar un oligómero de beta A que comprende la etapa de detección de un oligómero de beta A contenido en una muestra usando el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5].
- 15 [9] Un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, que comprende el uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5], para detectar un oligómero de beta A en una muestra tomada de un sujeto.
- [10] Un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:
- 20 (a) poner en contacto una muestra tomada de un sujeto con el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5]; y
- (b) medir la cantidad de oligómero de beta A en la muestra, determinándose que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer cuando la cantidad medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.
- 25 [11] Un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:
- (a) poner en contacto una muestra tomada de un sujeto con el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5], y un anticuerpo que se une a un monómero de beta A; y
- 30 (b) medir la proporción entre oligómero de beta A y monómero de beta A en la muestra, determinándose que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer cuando la proporción medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.
- [12] El método de uno cualquiera de [8] a [11] en el que la muestra es sangre o líquido cefalorraquídeo.
- [13] Un agente farmacéutico para ser usado en el método de uno cualquiera de [8] a [12].
- 35 [14] Un equipo de reactivos para detectar oligómeros de beta A o para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, que comprende el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5].
- Además, la presente descripción proporciona lo siguiente:
- [15] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o del fragmento de unión a antígenos de [5] en la producción de un agente contra la discapacidad cognitiva, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir la formación de placa senil, un agente para suprimir la acumulación de beta A, un agente antineurotóxico, un agente para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A, o un agente contra la toxicidad sináptica.
- 40 [16] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad cognitiva.
- [17] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 45 [18] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la supresión del avance de la enfermedad de Alzheimer.
- [19] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la supresión de la formación de placa senil.



- [20] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la supresión de la acumulación de beta A.
- [21] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la neutralización (supresión) de la neurotoxicidad.
- 5 [22] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la inhibición de la formación de fibrillas de beta amiloide A.
- [23] El anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para ser usado en la neutralización (supresión) de la toxicidad sináptica.
- 10 [24] Un método para prevenir y/o tratar la discapacidad cognitiva que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- [25] Un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- [26] Un método para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- 15 [27] Un método para suprimir la formación de placa senil que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- [28] Un método para suprimir la acumulación de beta A que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- 20 [29] Un método para neutralizar la neurotoxicidad que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- [30] Un método para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- [31] Un método para neutralizar la toxicidad sináptica que comprende la etapa de administrar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] como principio activo.
- 25 [32] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para prevenir y/o tratar la discapacidad cognitiva.
- [33] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.
- 30 [34] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer.
- [35] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para suprimir la formación de placa senil.
- [36] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para suprimir la acumulación de beta A.
- 35 [37] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para neutralizar la neurotoxicidad.
- [38] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A.
- 40 [39] El uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígenos de [5] para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica.

#### **Efectos ventajosos de la invención**

Se espera que los anticuerpos proporcionados por la presente invención contribuyan al establecimiento de métodos preventivos/terapéuticos selectivos a las moléculas responsables de evocar los estados patológicos de la enfermedad de Alzheimer, y al establecimiento de marcadores de diagnóstico precoz para la enfermedad de Alzheimer.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 presenta fotografías de resultados de análisis de transferencia en puntos en cada uno de los anticuerpos del AL-201 al AL-233.

La Fig. 2 presenta resultados de un ELISA competitivo sobre los 19 anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450nm, y el eje horizontal muestra la concentración del oligómero o del monómero de beta A usado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión a antígenos cuando se usó como inhibidor el oligómero de beta A. Las líneas continuas de cada gráfico muestran la actividad de unión a antígenos cuando se usó como inhibidor el monómero de beta A. La concentración molar (mol/L) del oligómero de beta A fue calculada convirtiendo el número molar del oligómero de beta A en el del monómero de beta A.

La Fig. 2 presenta resultados de un ELISA competitivo sobre los 19 anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm, y el eje horizontal muestra la concentración del oligómero o del monómero de beta A usado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión a antígenos cuando se usó como inhibidor el oligómero de beta A. Las líneas continuas de cada gráfico muestran la actividad de unión a antígenos cuando se usó como inhibidor el monómero de beta A. La concentración molar (mol/L) del oligómero de beta A fue calculada convirtiendo el número molar del oligómero de beta A en el del monómero de beta A.

La Fig. 3 muestra los resultados del análisis de la afinidad de los tres anticuerpos cuya actividad fue más alta en el ELISA competitivo hacia oligómeros de beta A, de Biacore 3000.

La Fig. 4 muestra los resultados de la prueba de neutralización contra la citotoxicidad inducida por beta A usando los tres anticuerpos antioligómero de beta A (AL-217, AL-224 y AL-225).

La Fig. 5 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas de beta A usando los tres anticuerpos antioligómero de beta A (AL-217, AL224 y AL-225).

La Fig. 6 muestra los resultados del ensayo de inmunotransferencia para evaluar si los tres anticuerpos antioligómero de beta A (AL-217, AL-224 y AL-225) se unen a la APP. La APP fue detectada en el resultado de Tg2576 usando el anticuerpo de control 6E10 (marcado por una punta de flecha).

### **Descripción de realizaciones**

A continuación, la presente invención será descrita de forma más específica. Según se ha descrito anteriormente, los presentes inventores tuvieron éxito en la obtención de anticuerpos que se unen específicamente a oligómeros de beta A, pero no a monómeros de beta A. Es decir, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a oligómeros de beta A, pero no a monómeros de beta A. preferentemente, los anticuerpos están aislados o purificados.

Los términos “aislado” y “purificado” usados para sustancias (anticuerpos y similares) de la presente invención indican que las sustancias sustancialmente no incluyen al menos otra sustancia que pueda estar contenida en la fuente natural. Por lo tanto, “anticuerpos aislados” y “anticuerpos purificados” se refieren a anticuerpos que sustancialmente no incluyen materiales celulares tales como hidrocarburos, lípidos u otras proteínas contaminantes procedentes de la fuente celular o tisular de la que se derivan los anticuerpos (proteínas). Cuando los anticuerpos son químicamente sintetizados, los términos se refieren a anticuerpos que sustancialmente no incluyen sustancias precursoras químicas ni otras sustancias químicas. En una realización preferente, los anticuerpos de la presente invención están aislados o purificados.

“Anticuerpos” se refiere a glicoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Los anticuerpos muestran una especificidad de unión hacia antígenos específicas. En la presente memoria, “antígenos” se refiere a proteínas que tienen la capacidad de unirse a los correspondientes anticuerpos e inducen reacciones antígeno-anticuerpo *in vivo*.

En la presente memoria, la cadena pesada de un anticuerpo puede ser denotada como “cadena H”, la cadena ligera de un anticuerpo puede ser denotada como “cadena L”, la región variable de la cadena pesada puede ser denotada como “VH”, la región variable de la cadena ligera puede ser denotada como “VL”, la región constante de la cadena pesada puede ser denotada como “CH”, la región constante de la cadena ligera puede ser denotada como “CL”, la región marco puede ser denotada como “FR”, y la región determinante de la complementariedad puede ser denotada como “CDR”.

Las proteínas beta A, que son los constituyentes fundamentales de los amiloides, son péptidos constituidos por entre 40 y 42 aminoácidos, y se sabe que son producidas a partir de proteínas precursoras denominadas proteínas precursoras amiloideas (APP) por la acción de las proteasas. Además de las fibrillas amiloideas recogidas en fracciones sedimentarias ultracentrifugadas, las moléculas amiloideas producidas a partir de las APP incluyen agregados oligoméricos no fibrosos, además de monómeros solubles. Los “oligómeros de beta A” de la presente invención se refieren a agregados no fibrosos. El grado de polimerización beta A del “oligómero de beta A” de la presente invención no está limitado en particular, pero está normalmente entre 2 y 150. Los “oligómeros de beta A”

- de la presente invención incluyen, por ejemplo, oligómeros de beta40 A (beta1-40 A), oligómeros de beta42 A (beta1-42 A) y oligómeros de beta40 A/beta42 A (en los que la beta40 A y la beta42 A están polimerizadas). Por ejemplo, los "oligómeros de beta A" de la presente invención son, normalmente, moléculas que presentan un peso molecular de 45 a 160 kDa en SDS-PAGE, y 22,5 a 1.035 kDa en PAGE nativa azul. Usando tamices moleculares, las moléculas son recogidas principalmente en una solución de retención de >100 kDa. Cuando son observadas con un microscopio de fuerza atómica, las moléculas presentan morfologías mixtas de moléculas granulares, en forma de cuenta y anulares que tienen una altura entre 1,5 y 3,1 nm. No hay limitación alguna en cuanto al origen o la forma de los anticuerpos usados en la presente invención, siempre y cuando se unan a oligómeros de beta A, pero no a monómeros de beta A.
- 5 Los anticuerpos de la presente invención se distinguen por la característica de que se unen a oligómeros de beta A, pero no a monómeros de beta A. Preferentemente, estos anticuerpos tienen las siguientes características.
- En el análisis de transferencia en puntos, reaccionan con oligómeros de beta40 A y oligómeros de beta42 A, pero no con monómeros de beta40 A.
- En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros inmovilizados de beta A, la concentración de inhibición del 50% (CI50) de monómero de beta A para la unión de los anticuerpos a los oligómeros inmovilizados de beta A es mayor que la del oligómero de beta A.
- 15 En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros inmovilizados de beta A, la CI50 de monómero de beta A es 500 nmol/L o más, preferentemente 1000 nmol/L o más, más preferentemente 1500 nmol/L o más, o, más preferentemente, 2000 nmol/L o más.
- 20 En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros inmovilizados de beta A, la CI50 de oligómero de beta A es 100 nmol/L o menos, preferentemente 50 nmol/L o menos, más preferentemente 25 nmol/L o menos, o, más preferentemente, 20 nmol/L o menos.
- En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros inmovilizados de beta A, la selectividad a los antígenos presentada por la CI50 de monómero de beta A en relación con la de oligómero de beta A para la unión de los anticuerpos a los oligómeros inmovilizados de beta A, es decir, CI50 de monómero de beta A/CI50 de oligómero de beta A es 50 o más, preferentemente 100 o más, más preferentemente 150 o más, o, más preferentemente, 200 o más.
- 25 En el análisis de afinidad hacia oligómeros de beta A usando Biacore (Biacore 3000), la constante de la tasa de unión ( $k_a$ ) es  $1,0E+04 M^{-1} s^{-1}$  o más, preferentemente  $2,0E+04 M^{-1} s^{-1}$  o más, más preferentemente  $5,0E+04 M^{-1} s^{-1}$  o más, más preferentemente  $1,0E+05 M^{-1} s^{-1}$  o más, o, más preferentemente,  $1,5E+05 M^{-1} s^{-1}$  o más.
- 30 En el análisis de afinidad hacia oligómeros de beta A usando Biacore (Biacore 3000), la constante de la tasa de disociación ( $k_d$ ) es  $0,5 s^{-1}$  o menos, preferentemente  $0,2 s^{-1}$  o menos, más preferentemente  $0,1 s^{-1}$  o menos, más preferentemente  $0,05 s^{-1}$  o menos, más preferentemente  $0,01 s^{-1}$  o menos, o más preferentemente  $6,0E-03 s^{-1}$  o menos.
- 35 En el análisis de afinidad hacia oligómeros de beta A usando Biacore (Biacore 3000), la constante de disociación (KD) es  $5,0E-06 M$  o menos, preferentemente  $1,0E-06 M$  o menos, más preferentemente  $7,0E-07 M$  o menos, más preferentemente  $1,0E-07 M$  o menos, o más preferentemente  $5,0E-08 M$  o menos.
- Los anticuerpos de la presente invención pueden distinguirse por al menos una de las anteriores características. Además, los anticuerpos pueden distinguirse por dos o más de las anteriores características.
- 40 Los "anticuerpos" de la presente invención incluyen anticuerpos tanto monoclonales como policlonales. Los anticuerpos de la presente invención también incluyen cualquier tipo de anticuerpos, tales como anticuerpos animales no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos, minicuerpos, descritos posteriormente, anticuerpos con secuencia de aminoácidos modificada, anticuerpos modificados conjugados con otras moléculas (por ejemplo, polímeros tales como polietilenglicol), y anticuerpos con cadena de azúcares modificada.
- 45 En la presente memoria, la expresión "anticuerpos monoclonales" se refiere a anticuerpos que se obtienen a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos. Es decir, los anticuerpos individuales que constituyen la población son idénticos, con la excepción de posibles mutantes naturales que puedan estar presentes en una cantidad traza. Los anticuerpos monoclonales son sumamente específicos y reconocen un único sitio antigénico.
- 50 Cada uno de los anticuerpos monoclonales reconoce un solo determinante del antígeno, a diferencia de las preparaciones convencionales (policlonales) de anticuerpos, que normalmente contienen diferentes anticuerpos contra diferentes determinantes (epítomos) antigénicos.
- Además de la especificidad anteriormente mencionada, los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que puede ser sintetizados a partir de un cultivo de hibridomas que no esté contaminado con otras inmunoglobulinas. Por lo tanto, "monoclonal" indica las características de los antibióticos que pueden ser obtenidas a partir de una
- 55

población de anticuerpos sustancialmente homogénea. Este término no indica el requerimiento de ningún método específico para la producción de los anticuerpos.

Básicamente, pueden producirse anticuerpos monoclonales usando técnicas conocidas. Por ejemplo, pueden producirse usando el método del hibridoma descrito por vez primera por Kohler y Milstein (Nature 256: 495-7, 1975), o mediante el método de ADN recombinante (Cabilly et al., Proc. Natl. A cad. Sci. USA 81:3273-7, 1984), pero los métodos no están limitados a los mismos. Por ejemplo, cuando se usa el método del hibridoma, se usa un oligómero de beta A (por ejemplo, el tetrámero de beta A descrito en los Ejemplos) como antígeno sensibilizador, y la vacunación se lleva a cabo según un método convencional de vacunación. Las células inmunes obtenidas son fusionadas, mediante un método convencional de fusión celular, con células madre conocidas, y las células monoclonales productoras de anticuerpos pueden ser filtradas y aisladas usando un método convencional de filtrado.

Los anticuerpos monoclonales de la presente invención pueden producirse, por ejemplo, como sigue. En primer lugar, se disuelve beta1-42 A sintética (Peptide Institute, Inc., Osaka) en agua desionizada destilada o en una solución tampón de fosfato de 10 mM, y esto se incuba a 37 grados C durante 18 horas. A continuación, se separan los péptidos mediante SDS-PAGE al 4-12%, y se visualiza mediante tinción de CBB, y se extrae solo la porción del tetrámero de beta1-42 A que no está contaminada con el monómero de beta1-42 A. A continuación, ratones BALB/c son vacunados en la almohadilla plantar con 2,5 micro g del tetrámero de beta1-42 A emulsionado usando adyuvante completo de Freund. Subsiguientemente, se llevan a cabo seis veces vacunaciones de refuerzo. Se producen hibridomas a partir del nodo linfático inguinal por fusión con células Sp2/O-Ag14 usando polietilenglicol 1500.

En la presente invención, los animales vacunados con antígenos sensibilizantes no están particularmente limitados, sino que son seleccionados preferentemente considerando la compatibilidad con las células madre usadas para la fusión celular. Generalmente, se usan roedores, lagomorfos o primates. Los roedores incluyen, por ejemplo, ratones, ratas y hámsteres. Los lagomorfos incluyen, por ejemplo, conejos. Los primates incluyen, por ejemplo, monos catarrinos (del Viejo Mundo) tales como *Macaca fascicularis*, *Macaca mulatta*, el babuino hamadryas, y los chimpancés.

Los animales son vacunados con antígenos sensibilizadores según métodos conocidos. Por ejemplo, como método estándar, la vacunación se lleva a cabo mediante inyección intraperitoneal o subcutánea, en mamíferos, de un antígeno sensibilizante. Un ejemplo de células madre fusionadas con los inmunocitos anteriormente mencionados en la célula Sp2/O-Ag14, que será descrita posteriormente en los Ejemplos. Sin embargo, pueden usarse diversas líneas celulares adicionales conocidas.

La fusión celular entre el inmunocito anteriormente mencionado y una célula de mieloma puede llevarse a cabo según métodos conocidos, incluyendo el método de Kohler y Milstein (Kohler G. y Milstein C., Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

Los hibridomas obtenidos de esta manera son seleccionados cultivándolos en un medio de cultivo de selección convencional, tal como un medio de cultivo HAT, que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina. El cultivo en el medio de cultivo HAT anteriormente mencionado continúa generalmente durante varios días hasta varias semanas durante un tiempo adecuado para matar células que no sean los hibridomas deseados (células no fusionadas). A continuación, se lleva a cabo un método convencional de disolución limitante para la selección y la monoclonación de un hibridoma que produce el anticuerpo deseado.

Posteriormente, el hibridoma obtenido es trasplantado a la cavidad abdominal de un ratón, y se extrae fluido ascítico que contiene los anticuerpos monoclonales deseados. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser purificados del fluido ascítico mediante separación convencional de proteínas y/o métodos de purificación tales como una combinación seleccionada de cromatografía en columna, incluyendo, sin limitación, cromatografía de afinidad, filtrado, ultrafiltrado, precipitación salina, diálisis, electroforesis en gel de poliacrilamida de SDS e isoelectroenfoque (Antibodies: A Laboratory manual, Harlow y David, Lane (edit.), Cold Spring Harbor Laboratory, 1988).

Pueden usarse columnas de Proteína A y columnas de Proteína G para las columnas de afinidad. Ejemplos de las columnas de Proteína A usadas incluyen Hyper D, POROS, y sefarosa F.F. (Pharmacia).

La cromatografía (excluyendo la cromatografía de afinidad) incluye cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrofóbica, filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción ("Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual", Daniel R Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Cuando se realiza una cromatografía, pueden usarse métodos de cromatografía en fase líquida, tales como HPLC y FPLC.

Los hibridomas productores de anticuerpos monoclonales preparados de esta manera pueden ser subcultivados en un medio convencional de cultivo, y pueden almacenados durante mucho tiempo en nitrógeno líquido.

Cualquier mamífero puede ser vacunado usando un inmunógeno para la producción de anticuerpos. Sin embargo, cuando se preparan anticuerpos monoclonales produciendo hibridomas, se considera preferentemente la compatibilidad con las células madre usadas en la fusión celular para la producción del hibridoma.

5 Generalmente, para la vacunación se usan roedores, lagomorfos o primates. Los roedores incluyen, por ejemplo, ratones, ratas y hámsteres. Los lagomorfos incluyen, por ejemplo, conejos. Los primates incluyen, por ejemplo, monos catarrinos (del Viejo Mundo) tales como *Macaca fascicularis*, *Macaca mulatta*, el babuino hamadryas, y los chimpancés.

10 El uso de animales transgénicos que tienen un repertorio de genes de anticuerpos humanos (Ishida I, et al., Cloning and Stem Cells 4: 91-102, 2002). Igual que con otros animales, para obtener anticuerpos monoclonales humanos, los animales transgénicos son vacunados; a continuación, se recogen de los animales células productoras de anticuerpos y se las fusiona con células de mieloma para producir hibridomas, y de estos hibridomas pueden prepararse anticuerpos humanos antiproteínas (véanse las Publicaciones Internacionales con n<sup>os</sup> WO92/03918, WO94/02602, WO94/25585, WO96/33735 y WO96/34096).

15 Alternativamente, pueden usarse linfocitos inmortalizados con oncogenes para la producción de anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, linfocitos humanos infectados con el virus EB o similares son inmunizados *in vitro* con inmunógenos. A continuación, los linfocitos inmunizados son fusionados con células de mieloma de derivación humana (U266, etc.) capaces de división ilimitada, y así se obtienen hibridomas que producen los anticuerpos humanos deseados (Publicación Kokai de Solicitud de Patente Japonesa n<sup>o</sup> (JP-A) S63-17688 (solicitud de patente japonesa publicada pendiente de examen).

20 Pueden obtenerse once anticuerpos monoclonales mediante cualquiera de los métodos anteriormente mencionados; los anticuerpos también pueden prepararse usando métodos de ingeniería genética (véase, por ejemplo, Borrebaeck CAK y Larrick JW, Therapeutic Monoclonal Antibodies, MacMillan Publishers, Reino Unido, 1990). Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos recombinantes clonando varios ADN, procedentes de células productoras de anticuerpos tales como hibridomas o linfocitos inmunizados que produzcan los anticuerpos, que codifiquen los anticuerpos deseados; insertando a continuación los ADN clonados en vectores apropiados, y transfectando los vectores a células anfitrionas adecuadas. Tales anticuerpos recombinantes también están incluidos en la presente invención.

30 Ejemplos de los anticuerpos monoclonales de la presente invención incluyen los siguientes: anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 y anticuerpo AL-233.

35 En una realización, los anticuerpos de la presente invención incluyen minicuerpos. Un minicuerpo contiene un fragmento de anticuerpo que carece de una porción del anticuerpo completo, y no está particularmente limitado, siempre y cuando tenga la capacidad de unirse con un antígeno. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, y Fv. Ejemplos de minicuerpos incluyen Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv (Fv monocatenaria), diacuerpo, y sc(Fv)<sub>2</sub> ((Fv)<sub>2</sub> monocatenaria).

40 Estos minicuerpos pueden obtenerse, por ejemplo, tratando un anticuerpo con una enzima para producir un fragmento de anticuerpo. Las enzimas conocidas para producir un fragmento de anticuerpo incluyen la papaína, la pepsina y la plasmina. Alternativamente, puede producirse un constructo de genes que codifique un fragmento de anticuerpo, insertarlo en un vector de expresión y expresarlo en una célula anfitriona adecuada (véanse, por ejemplo, Co, M.S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976, Better, M. y Horwitz, A. H. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496, Plueckthun, A. y Skerra, A. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496, Lamoyi, E., Methods in Enzymology (1989) 121, 652-663, Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology (1989) 121, 663-669, Bird, R. E. et al., TIBTECH (1991) 9, 132-137).

50 En la presente memoria, "fragmentos de unión a antígenos" significa los fragmentos de anticuerpos anteriormente mencionados que tienen la capacidad de unirse a antígenos, o los minicuerpos que incluyen los fragmentos de anticuerpos que tienen capacidad de unirse a antígenos. Los fragmentos de anticuerpos que se unen a oligómeros de beta A, pero no a monómeros de beta A, también están incluidos en la presente invención. En lo sucesivo, la referencia a "anticuerpo" incluye la referencia al anterior "fragmento de unión a antígenos".

55 Los anticuerpos policlonales de la presente invención pueden obtenerse mediante los métodos siguientes. Para obtener los anticuerpos policlonales, se extrae sangre de un mamífero sensibilizado con un antígeno después de que el mamífero sea vacunado con un oligómero de beta A (por ejemplo, un tetrámero de beta A) como antígeno sensibilizante usando un método convencional y se confirma que haya aumentado la concentración sérica del anticuerpo deseado. El suero se separa de la sangre mediante un método conocido. Cuando se usa un anticuerpo policlonal, puede utilizarse suero que contenga el anticuerpo policlonal. Alternativamente, si es necesario, se puede

aislar del suero una fracción que contenga el anticuerpo policlonal y usarla a continuación. Por ejemplo, puede prepararse inmunoglobulina G o M obteniendo una fracción que reconozca específicamente un oligómero de beta A usando una columna de afinidad acoplada con un oligómero de beta A, y purificando luego esta fracción usando una columna de Proteína A o Proteína G.

5 La presente descripción proporciona oligómeros de beta A unidos por los anticuerpos descritos. Preferentemente, los anticuerpos incluyen los siguientes: anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232, anticuerpo y anticuerpo AL-233. Los oligómeros de beta A pueden ser usados como antígenos para preparar anticuerpos o vacunas.

15 En otras palabras, los oligómeros de beta A son antígenos unidos por los anticuerpos siguientes: anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232, o anticuerpo AL-233.

25 Además, los anticuerpos descritos incluyen anticuerpos que se unen a los antígenos unidos por los anticuerpos siguientes: anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233.

Además, la presente descripción proporciona un anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (99) siguientes:

- 30 (1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530;
- (2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532;
- (3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);
- 35 (4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534;
- (5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536;
- (6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5);
- 40 (7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 538;
- (8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540;
- (9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);
- 45 (10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542;
- (11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544;
- (12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11);
- 50 (13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 546;

## ES 2 641 612 T3

- (14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548;
- (15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);
- 5 (16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550;
- (17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552;
- (18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17);
- 10 (19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554;
- (20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556;
- (21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);
- 15 (22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558;
- (23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560;
- (24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23);
- 20 (25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562;
- (26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564;
- (27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);
- 25 (28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566;
- (29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568;
- (30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29);
- 30 (31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570;
- (32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572;
- (33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);
- 35 (34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574;
- (35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576;
- (36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35);
- 40 (37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 578;
- (38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 580;
- (39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);
- 45 (40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582;

## ES 2 641 612 T3

- (41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584;
- (42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41);
- 5 (43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586;
- (44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588;
- (45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);
- 10 (46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590;
- (47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592;
- (48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47);
- 15 (49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 de la presente invención;
- (50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 de la presente invención;
- (51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);
- 20 (52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598;
- (53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600;
- (54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53);
- 25 (55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 602;
- (56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604;
- (57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);
- 30 (58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606;
- (59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608;
- (60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59);
- 35 (61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610;
- (62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 612;
- (63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);
- 40 (64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614;
- (65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616;
- (66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65);
- 45 (67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618;



## ES 2 641 612 T3

- (68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620;
- (69) un anticuerpo que comprende la cadena H de (67) y la cadena L de (68);
- 5 (70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622;
- (71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624;
- (72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71);
- 10 (73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626;
- (74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628;
- (75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);
- 15 (76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630;
- (77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632;
- (78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (76) y la cadena L de (77);
- 20 (79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634;
- (80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636;
- (81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);
- 25 (82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638;
- (83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640;
- (84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83);
- 30 (85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 642;
- (86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 644;
- (87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);
- 35 (88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646;
- (89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648;
- (90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89);
- 40 (91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650;
- (92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652;
- (93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);
- 45 (94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654;

## ES 2 641 612 T3

- (95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656;
- (96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95);
- 5 (97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 658;
- (98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que están identificadas en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660; y
- (99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98).

10 Según se ha mencionado anteriormente, "CDR1, CDR2 y CDR3" se refiere a CDR determinada por un método muy conocido en la técnica (véanse, por ejemplo, Kabat, Elvin A., Sequences of proteins of immunological interest, 5ª ed., National Institutes of Health, 1991; Chothia et al, J Mol Biol 196:901-917, 1987). Es conocimiento técnico común en la técnica que las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 pueden ser identificadas en secuencias de aminoácidos de regiones que incluyen CDR1, CDR2 y CDR3, usando un método muy conocido en la técnica. En las realizaciones siguientes, para cada anticuerpo, se muestra un ejemplo de la secuencia de aminoácidos de la CDR determinada según la definición de Kabat.

15

En una realización preferente, el anticuerpo dado a conocer es uno cualquiera del (1) al (200) siguientes.

Anticuerpo AL-201:

- 20 (1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3;
- (2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3;
- (3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);
- 25 (4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530 como VH;
- (5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532 como VL;
- (6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5).

30 Anticuerpo AL-202:

- (7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 como CDR3;
- 35 (8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 como CDR3;
- (9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);
- (10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534 como VH;
- 40 (11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536 como VL;
- (12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11).

Anticuerpo AL-203:

- 45 (13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 como CDR3;

## ES 2 641 612 T3

- (14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 como CDR3;
- (15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);
- 5 (16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 538 como VH;
- (17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540 como VL;
- (18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17).
- 10 Anticuerpo AL-204:
- (19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 como CDR3;
- 15 (20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 como CDR3;
- (21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);
- (22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542 como VH;
- 20 (23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544 como VL;
- (24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23).
- Anticuerpo AL-205:
- 25 (25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 como CDR3;
- (26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 como CDR3;
- 30 (27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);
- (28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 546 como VH;
- (29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548 como VL;
- 35 (30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29).
- Anticuerpo AL-206:
- (31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 como CDR3;
- 40 (32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 como CDR3;
- (33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);
- 45 (34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550 como VH;

(35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 como VL;

(36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35).

Anticuerpo AL-207:

5 (37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 como CDR3;

10 (38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 como CDR3;

(39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);

(40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 como VH;

15 (41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 como VL;

(42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41).

Anticuerpo AL-208:

20 (43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 como CDR3;

(44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 como CDR3;

(45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);

25 (46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 como VH;

(47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 como VL;

(48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47).

30 Anticuerpo AL-209:

(49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 como CDR3;

35 (50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 como CDR3;

(51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);

(52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562 como VH;

40 (53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564 como VL;

(54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53).

Anticuerpo AL-210:

45 (55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 como CDR3;

## ES 2 641 612 T3

- (56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 como CDR3;
- (57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);
- 5 (58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566 como VH;
- (59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568 como VL;
- (60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59).
- 10 Anticuerpo AL-211:
- (61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 como CDR3;
- 15 (62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 como CDR3;
- (63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);
- (64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570 como VH;
- 20 (65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572 como VL;
- (66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65).
- Anticuerpo AL-212:
- 25 (67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 como CDR3;
- (68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 como CDR3;
- 30 (69) un anticuerpo que comprende la cadena H de (67) y la cadena L de (68);
- (70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574 como VH;
- (71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576 como VL;
- 35 (72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71).
- Anticuerpo AL-213:
- (73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 como CDR3;
- 40 (74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 como CDR3;
- (75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);
- 45 (76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 578 como VH;

(77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 580 como VL;

(78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (75) y la cadena L de (76).

Anticuerpo AL-214:

5 (79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 como CDR3;

(80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 como CDR3;

(81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);

(82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 como VH;

15 (83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 como VL;

(84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83).

Anticuerpo AL-215:

20 (85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 como CDR3;

(86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 como CDR3;

(87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);

25 (88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 como VH;

(89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 como VL;

(90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89).

30 Anticuerpo AL-216:

(91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 como CDR3;

35 (92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 como CDR3;

(93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);

(94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 como VH;

40 (95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 como VL;

(96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95).

Anticuerpo AL-217 (como parte de la invención):

45 (97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3;

- (98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como CDR3;
- (99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98);
- 5 (100) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 como VH de la presente invención;
- (101) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 como VL de la presente invención;
- (102) un anticuerpo que comprende la cadena H de (100) y la cadena L de (101).
- 10 Anticuerpo AL-218:
- (103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 como CDR3;
- 15 (104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 como CDR3;
- (105) un anticuerpo que comprende la cadena H de (103) y la cadena L de (104);
- (106) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 como VH;
- 20 (107) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600 como VL;
- (108) un anticuerpo que comprende la cadena H de (106) y la cadena L de (107).
- Anticuerpo AL-219:
- 25 (109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 como CDR3;
- (110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 304 como CDR3;
- 30 (111) un anticuerpo que comprende la cadena H de (109) y la cadena L de (110);
- (112) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 602 como VH;
- (113) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604 como VL;
- 35 (114) un anticuerpo que comprende la cadena H de (112) y la cadena L de (113).
- Anticuerpo AL-220:
- (115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 como CDR3;
- 40 (116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 320 como CDR3;
- (117) un anticuerpo que comprende la cadena H de (115) y la cadena L de (116);
- 45 (118) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 como VH;

## ES 2 641 612 T3

(119) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608 como VL;

(120) un anticuerpo que comprende la cadena H de (118) y la cadena L de (119).

Anticuerpo AL-221:

5 (121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 326 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 como CDR3;

10 (122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 336 como CDR3;

(123) un anticuerpo que comprende la cadena H de (121) y la cadena L de (122);

(124) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610 como VH;

15 (125) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 612 como VL;

(126) un anticuerpo que comprende la cadena H de (124) y la cadena L de (125).

Anticuerpo AL-222:

20 (127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 342 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 como CDR3;

(128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 como CDR3;

(129) un anticuerpo que comprende la cadena H de (127) y la cadena L de (128);

25 (130) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614 como VH;

(131) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 como VL;

(132) un anticuerpo que comprende la cadena H de (130) y la cadena L de (131).

30 Anticuerpo AL-223:

(133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 como CDR3;

35 (134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 como CDR3;

(135) un anticuerpo que comprende la cadena H de (133) y la cadena L de (134);

(136) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618 como VH;

40 (137) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 como VL;

(138) un anticuerpo que comprende la cadena H de (136) y la cadena L de (137).

Anticuerpo AL-224:

45 (139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 como CDR3;



## ES 2 641 612 T3

- (140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384 como CDR3;
- (141) un anticuerpo que comprende la cadena H de (139) y la cadena L de (140);
- 5 (142) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 como VH;
- (143) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 como VL;
- (144) un anticuerpo que comprende la cadena H de (142) y la cadena L de (143).
- 10 Anticuerpo AL-225:
- (145) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 390 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394 como CDR3;
- 15 (146) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 como CDR3;
- (147) un anticuerpo que comprende la cadena H de (145) y la cadena L de (146);
- (148) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626 como VH;
- 20 (149) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628 como VL;
- (150) un anticuerpo que comprende la cadena H de (148) y la cadena L de (149).
- Anticuerpo AL-226:
- 25 (151) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 406 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 como CDR3;
- (152) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 como CDR3;
- 30 (153) un anticuerpo que comprende la cadena H de (151) y la cadena L de (152);
- (154) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630 como VH;
- (155) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 como VL;
- 35 (156) un anticuerpo que comprende la cadena H de (154) y la cadena L de (155).
- Anticuerpo AL-227:
- (157) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 422 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 424 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 426 como CDR3;
- 40 (158) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 428 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 como CDR3;
- (159) un anticuerpo que comprende la cadena H de (157) y la cadena L de (158);
- 45 (160) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634 como VH;

(161) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636 como VL;

(162) un anticuerpo que comprende la cadena H de (160) y la cadena L de (161).

Anticuerpo AL-228:

5 (163) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 438 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 442 como CDR3;

10 (164) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 446 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 448 como CDR3;

(165) un anticuerpo que comprende la cadena H de (163) y la cadena L de (164);

(166) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638 como VH;

15 (167) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640 como VL;

(168) un anticuerpo que comprende la cadena H de (166) y la cadena L de (167).

Anticuerpo AL-229:

20 (169) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 456 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 458 como CDR3;

(170) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 462 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 464 como CDR3;

(171) un anticuerpo que comprende la cadena H de (169) y la cadena L de (170);

25 (172) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 642 como VH;

(173) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 644 como VL;

(174) un anticuerpo que comprende la cadena H de (172) y la cadena L de (173).

30 Anticuerpo AL-230:

(175) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 470 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 472 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 como CDR3;

35 (176) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 478 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 480 como CDR3;

(177) un anticuerpo que comprende la cadena H de (175) y la cadena L de (176);

(178) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646 como VH;

40 (179) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648 como VL;

(180) un anticuerpo que comprende la cadena H de (178) y la cadena L de (179).

Anticuerpo AL-231:

45 (181) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 486 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 488 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 490 como CDR3;

## ES 2 641 612 T3

- (182) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 como CDR3;
- (183) un anticuerpo que comprende la cadena H de (181) y la cadena L de (182);
- 5 (184) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 como VH;
- (185) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 como VL;
- (186) un anticuerpo que comprende la cadena H de (184) y la cadena L de (185).
- 10 Anticuerpo AL-232:
- (187) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 como CDR3;
- 15 (188) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 512 como CDR3;
- (189) un anticuerpo que comprende la cadena H de (187) y la cadena L de (188);
- (190) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 como VH;
- 20 (191) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656 como VL;
- (192) un anticuerpo que comprende la cadena H de (190) y la cadena L de (191).
- Anticuerpo AL-233:
- 25 (193) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522 como CDR3;
- (194) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 528 como CDR3;
- 30 (195) un anticuerpo que comprende la cadena H de (193) y la cadena L de (194);
- (196) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 658 como VH;
- (197) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660 como VL;
- 35 (198) un anticuerpo que comprende la cadena H de (196) y la cadena L de (197);
- (199) un anticuerpo que comprende una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198), que tenga una actividad equivalente al anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198); y
- (200) un anticuerpo que se una el epítipo unido por el anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198).
- 40 Anticuerpo AL-201:
- Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-201) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-201) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-201) como CDR3" de (1)
- 45 es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-201).



es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-205).

Anticuerpo AL-206:

5 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada “cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-206) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-206) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-206) como CDR3” de (31) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-206).

10 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada “cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-206) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-206) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-206) como CDR3” de (32) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-206).

Anticuerpo AL-207:

20 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada “cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-207) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-207) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-207) como CDR3” de (37) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-207).

25 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada “cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-207) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-207) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-207) como CDR3” de (38) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-207).

Anticuerpo AL-208:

30 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada “cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-208) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-208) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-208) como CDR3” de (43) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-208).

35 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada “cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-208) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-208) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-208) como CDR3” de (44) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-208).

Anticuerpo AL-209:

45 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada “cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-209) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-209) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-209) como CDR3” de (49) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 562 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-209).

50 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada “cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-209) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-209) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-209) como CDR3” de (50) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-209).

55 Anticuerpo AL-210:



(79) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-214).

5 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-214) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-214) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-214) como CDR3" de (80) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-214).

Anticuerpo AL-215:

10 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-215) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-215) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-215) como CDR3" de (85) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-215).

15 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-215) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-215) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-215) como CDR3" de (86) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-215).

Anticuerpo AL-216:

25 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-216) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-216) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-216) como CDR3" de (91) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-216).

30 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-216) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-216) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-216) como CDR3" de (92) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-216).

35 Anticuerpo AL-217 (como parte de la invención):

40 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-217) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-217) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-217) como CDR3" de (97) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-217).

45 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-217) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-217) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-217) como CDR3" de (98) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 260, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-217).

Anticuerpo AL-218:

50 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-218) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-218) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-218) como CDR3" de (103) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-218).





(128) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-222).

Anticuerpo AL-223:

5 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-223) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-223) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-223) como CDR3" de (133) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-223).

10 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-223) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-223) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-223) como CDR3" de (134) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356, más preferentemente a VL que  
15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-223).

Anticuerpo AL-224:

20 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-224) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-224) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-224) como CDR3" de (139) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-224).

25 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-224) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-224) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-224) como CDR3" de (140) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 372, más preferentemente a VL que  
30 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-224).

Anticuerpo AL-225:

30 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 390 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-225) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-225) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-225) como CDR3" de (145) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626 (secuencia de la VH del  
35 anticuerpo AL-225).

40 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-225) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-225) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-225) como CDR3" de (146) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 388, más preferentemente a VL que  
45 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-225).

Anticuerpo AL-226:

45 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 406 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-226) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-226) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-226) como CDR3" de (151) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-226).

50 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-226) como CDR1 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-226) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-226) como CDR3" de (152) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 404, más preferentemente a VL que  
55 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-226).

Anticuerpo AL-227:



(181) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-231).

5 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-231) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-231) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-231) como CDR3" de (182) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 484, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-231).

Anticuerpo AL-232:

10 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-232) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-232) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-232) como CDR3" de (187) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-232).

15 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-232) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-232) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 512 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-232) como CDR3" de (188) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 500, más preferentemente a VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-232).

Anticuerpo AL-233:

25 Un ejemplo de la VH en la anteriormente mencionada "cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo AL-233) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo AL-233) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo AL-233) como CDR3" de (193) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 658 (secuencia de la VH del anticuerpo AL-233).

30 Un ejemplo de la VL en la anteriormente mencionada "cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo AL-233) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo AL-233) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 528 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo AL-233) como CDR3" de (188) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660 (secuencia de la VL del anticuerpo AL-233).

35 Las cadenas H, las cadenas L, las VH y las VL anteriormente mencionadas pueden ser usadas para preparar los anticuerpos de la presente invención. La presente invención también versa sobre las cadenas H, las cadenas L, las VH y las VL anteriormente mencionadas.

Para el anticuerpo AL-201:

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 530 y en la SEQ ID NO: 529, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 532 y en la SEQ ID NO: 531, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 6 y en la SEQ ID NO: 5, respectivamente;

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 8 y en la SEQ ID NO: 7, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 10 y en la SEQ ID NO: 9, respectivamente;

50 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 12 y en la SEQ ID NO: 11, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 14 y en la SEQ ID NO: 13, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 16 y en la SEQ ID NO: 15, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-202:

5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 534 y en la SEQ ID NO: 533, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 536 y en la SEQ ID NO: 535, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 22 y en la SEQ ID NO: 21, respectivamente;

10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 24 y en la SEQ ID NO: 23, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 26 y en la SEQ ID NO: 25, respectivamente;

15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 28 y en la SEQ ID NO: 27, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 30 y en la SEQ ID NO: 29, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 32 y en la SEQ ID NO: 31, respectivamente.

20 Para el anticuerpo AL-203:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 538 y en la SEQ ID NO: 537, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 540 y en la SEQ ID NO: 539, respectivamente;

25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 38 y en la SEQ ID NO: 37, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 40 y en la SEQ ID NO: 39, respectivamente;

30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 42 y en la SEQ ID NO: 41, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 44 y en la SEQ ID NO: 43, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 46 y en la SEQ ID NO: 45, respectivamente; y

35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 48 y en la SEQ ID NO: 47, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-204:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 542 y en la SEQ ID NO: 541, respectivamente;

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 544 y en la SEQ ID NO: 543, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 54 y en la SEQ ID NO: 53, respectivamente;

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 56 y en la SEQ ID NO: 55, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 58 y en la SEQ ID NO: 57, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 60 y en la SEQ ID NO: 59, respectivamente;

- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 62 y en la SEQ ID NO: 61, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 64 y en la SEQ ID NO: 63, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-205:

- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 546 y en la SEQ ID NO: 545, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 548 y en la SEQ ID NO: 547, respectivamente;

- 15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 70 y en la SEQ ID NO: 69, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 72 y en la SEQ ID NO: 71, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 74 y en la SEQ ID NO: 73, respectivamente;

- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 76 y en la SEQ ID NO: 75, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 78 y en la SEQ ID NO: 77, respectivamente; y

- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 80 y en la SEQ ID NO: 79, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-206:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 550 y en la SEQ ID NO: 549, respectivamente;

- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 552 y en la SEQ ID NO: 551, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 86 y en la SEQ ID NO: 85, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 88 y en la SEQ ID NO: 87, respectivamente;

- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 90 y en la SEQ ID NO: 89, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 92 y en la SEQ ID NO: 91, respectivamente;

- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 94 y en la SEQ ID NO: 93, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 96 y en la SEQ ID NO: 95, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-207:

- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 554 y en la SEQ ID NO: 553, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 556 y en la SEQ ID NO: 555, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 102 y en la SEQ ID NO: 101 respectivamente;
- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 104 y en la SEQ ID NO: 103, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 106 y en la SEQ ID NO: 105, respectivamente;
- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 108 y en la SEQ ID NO: 107, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 110 y en la SEQ ID NO: 109, respectivamente; y
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 112 y en la SEQ ID NO: 111, respectivamente.
- 15 Para el anticuerpo AL-208:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 558 y en la SEQ ID NO: 557, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 560 y en la SEQ ID NO: 559, respectivamente;
- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 118 y en la SEQ ID NO: 117, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 120 y en la SEQ ID NO: 119, respectivamente;
- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 122 y en la SEQ ID NO: 121, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 124 y en la SEQ ID NO: 123, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 126 y en la SEQ ID NO: 125, respectivamente; y
- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 128 y en la SEQ ID NO: 127, respectivamente.
- Para el anticuerpo AL-209:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 562 y en la SEQ ID NO: 561, respectivamente;
- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 564 y en la SEQ ID NO: 563, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 134 y en la SEQ ID NO: 133, respectivamente;
- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 136 y en la SEQ ID NO: 135, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 138 y en la SEQ ID NO: 137, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 140 y en la SEQ ID NO: 139, respectivamente;
- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 142 y en la SEQ ID NO: 141, respectivamente; y

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 144 y en la SEQ ID NO: 143, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-210:

5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 566 y en la SEQ ID NO: 565, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 568 y en la SEQ ID NO: 567, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 150 y en la SEQ ID NO: 149, respectivamente;

10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 152 y en la SEQ ID NO: 151, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 154 y en la SEQ ID NO: 153, respectivamente;

15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 156 y en la SEQ ID NO: 155, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 158 y en la SEQ ID NO: 157, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 160 y en la SEQ ID NO: 159, respectivamente.

20 Para el anticuerpo AL-211:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 570 y en la SEQ ID NO: 569, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 572 y en la SEQ ID NO: 571, respectivamente;

25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 166 y en la SEQ ID NO: 165, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 168 y en la SEQ ID NO: 167, respectivamente;

30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 170 y en la SEQ ID NO: 169, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 172 y en la SEQ ID NO: 171 respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 174 y en la SEQ ID NO: 173, respectivamente; y

35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 176 y en la SEQ ID NO: 175, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-212:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 574 y en la SEQ ID NO: 573, respectivamente;

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 576 y en la SEQ ID NO: 575, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 182 y en la SEQ ID NO: 181, respectivamente;

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 184 y en la SEQ ID NO: 183, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 186 y en la SEQ ID NO: 185, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 188 y en la SEQ ID NO: 187, respectivamente;

5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 190 y en la SEQ ID NO: 189, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 192 y en la SEQ ID NO: 191, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-213:

10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 578 y en la SEQ ID NO: 577, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 580 y en la SEQ ID NO: 579, respectivamente;

15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 198 y en la SEQ ID NO: 197, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 200 y en la SEQ ID NO: 199, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 202 y en la SEQ ID NO: 201, respectivamente;

20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 204 y en la SEQ ID NO: 203, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 206 y en la SEQ ID NO: 205, respectivamente; y

25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 208 y en la SEQ ID NO: 207, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-214:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 582 y en la SEQ ID NO: 581, respectivamente;

30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 584 y en la SEQ ID NO: 583, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 214 y en la SEQ ID NO: 213, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 216 y en la SEQ ID NO: 215, respectivamente;

35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 218 y en la SEQ ID NO: 217, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 220 y en la SEQ ID NO: 219, respectivamente;

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 222 y en la SEQ ID NO: 221, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 224 y en la SEQ ID NO: 223, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-215:

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 586 y en la SEQ ID NO: 585, respectivamente;



- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 588 y en la SEQ ID NO: 587, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 230 y en la SEQ ID NO: 229, respectivamente;
- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 232 y en la SEQ ID NO: 231, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 234 y en la SEQ ID NO: 233, respectivamente;
- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 236 y en la SEQ ID NO: 235, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 238 y en la SEQ ID NO: 237, respectivamente; y
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 240 y en la SEQ ID NO: 239, respectivamente.
- 15 Para el anticuerpo AL-216:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 590 y en la SEQ ID NO: 589, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 592 y en la SEQ ID NO: 591, respectivamente;
- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 246 y en la SEQ ID NO: 245, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 248 y en la SEQ ID NO: 247, respectivamente;
- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 250 y en la SEQ ID NO: 249, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 252 y en la SEQ ID NO: 251, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 254 y en la SEQ ID NO: 253, respectivamente; y
- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 256 y en la SEQ ID NO: 255, respectivamente.
- Para el anticuerpo AL-217 de la presente invención:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 594 y en la SEQ ID NO: 593, respectivamente;
- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 596 y en la SEQ ID NO: 595, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 262 y en la SEQ ID NO: 261, respectivamente;
- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 264 y en la SEQ ID NO: 263, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 266 y en la SEQ ID NO: 265, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 268 y en la SEQ ID NO: 267, respectivamente;
- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 270 y en la SEQ ID NO: 269, respectivamente; y

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 272 y en la SEQ ID NO: 271, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-218:

5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 598 y en la SEQ ID NO: 597, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 600 y en la SEQ ID NO: 599, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 278 y en la SEQ ID NO: 277, respectivamente;

10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 280 y en la SEQ ID NO: 279, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 282 y en la SEQ ID NO: 281, respectivamente;

15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 284 y en la SEQ ID NO: 283, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 286 y en la SEQ ID NO: 285, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 288 y en la SEQ ID NO: 287, respectivamente.

20 Para el anticuerpo AL-219:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 602 y en la SEQ ID NO: 601, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 604 y en la SEQ ID NO: 603, respectivamente;

25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 294 y en la SEQ ID NO: 293, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 296 y en la SEQ ID NO: 295, respectivamente;

30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 298 y en la SEQ ID NO: 297, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 300 y en la SEQ ID NO: 299, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 302 y en la SEQ ID NO: 301, respectivamente; y

35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 304 y en la SEQ ID NO: 303, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-220:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 606 y en la SEQ ID NO: 605, respectivamente;

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 608 y en la SEQ ID NO: 607, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 310 y en la SEQ ID NO: 309, respectivamente;

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 312 y en la SEQ ID NO: 311, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 314 y en la SEQ ID NO: 313, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 316 y en la SEQ ID NO: 315, respectivamente;

- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 318 y en la SEQ ID NO: 317, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 320 y en la SEQ ID NO: 319, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-221:

- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 610 y en la SEQ ID NO: 609, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 612 y en la SEQ ID NO: 611, respectivamente;

- 15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 326 y en la SEQ ID NO: 325, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 328 y en la SEQ ID NO: 327, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 330 y en la SEQ ID NO: 329, respectivamente;

- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 332 y en la SEQ ID NO: 331, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 334 y en la SEQ ID NO: 333, respectivamente; y

- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 336 y en la SEQ ID NO: 335, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-222:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 614 y en la SEQ ID NO: 613, respectivamente;

- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 616 y en la SEQ ID NO: 615, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 342 y en la SEQ ID NO: 341, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 344 y en la SEQ ID NO: 343, respectivamente;

- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 346 y en la SEQ ID NO: 345, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 348 y en la SEQ ID NO: 347, respectivamente;

- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 350 y en la SEQ ID NO: 349, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 352 y en la SEQ ID NO: 351, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-223:

- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 618 y en la SEQ ID NO: 617, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 620 y en la SEQ ID NO: 619, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 358 y en la SEQ ID NO: 357, respectivamente;
- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 360 y en la SEQ ID NO: 359, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 362 y en la SEQ ID NO: 361, respectivamente;
- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 364 y en la SEQ ID NO: 363, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 366 y en la SEQ ID NO: 365, respectivamente; y
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 368 y en la SEQ ID NO: 367, respectivamente.
- 15 Para el anticuerpo AL-224:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 622 y en la SEQ ID NO: 621, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 624 y en la SEQ ID NO: 623, respectivamente;
- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 374 y en la SEQ ID NO: 373, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 376 y en la SEQ ID NO: 375, respectivamente;
- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 378 y en la SEQ ID NO: 377, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 380 y en la SEQ ID NO: 379, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 382 y en la SEQ ID NO: 381, respectivamente; y
- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 384 y en la SEQ ID NO: 383, respectivamente.
- Para el anticuerpo AL-225:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 626 y en la SEQ ID NO: 625, respectivamente;
- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 628 y en la SEQ ID NO: 627, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 390 y en la SEQ ID NO: 389, respectivamente;
- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 392 y en la SEQ ID NO: 391, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 394 y en la SEQ ID NO: 393, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 396 y en la SEQ ID NO: 395, respectivamente;
- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 398 y en la SEQ ID NO: 397, respectivamente; y

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 400 y en la SEQ ID NO: 399, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-226:

5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 630 y en la SEQ ID NO: 629, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 632 y en la SEQ ID NO: 631, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 406 y en la SEQ ID NO: 405, respectivamente;

10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 408 y en la SEQ ID NO: 407, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 410 y en la SEQ ID NO: 409, respectivamente;

15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 412 y en la SEQ ID NO: 411, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 414 y en la SEQ ID NO: 413, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 416 y en la SEQ ID NO: 415, respectivamente.

20 Para el anticuerpo AL-227:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 634 y en la SEQ ID NO: 633, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 636 y en la SEQ ID NO: 635, respectivamente;

25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 422 y en la SEQ ID NO: 421, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 424 y en la SEQ ID NO: 423, respectivamente;

30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 426 y en la SEQ ID NO: 425, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 428 y en la SEQ ID NO: 427, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 430 y en la SEQ ID NO: 429, respectivamente; y

35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 432 y en la SEQ ID NO: 431, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-228:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 638 y en la SEQ ID NO: 637, respectivamente;

40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 640 y en la SEQ ID NO: 639, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 438 y en la SEQ ID NO: 437, respectivamente;

45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 440 y en la SEQ ID NO: 439, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 442 y en la SEQ ID NO: 441, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 444 y en la SEQ ID NO: 443, respectivamente;

- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 446 y en la SEQ ID NO: 445, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 448 y en la SEQ ID NO: 447, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-229:

- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 642 y en la SEQ ID NO: 641, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 644 y en la SEQ ID NO: 643, respectivamente;

- 15 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 454 y en la SEQ ID NO: 453, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 456 y en la SEQ ID NO: 455, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 458 y en la SEQ ID NO: 457, respectivamente;

- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 460 y en la SEQ ID NO: 459, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 462 y en la SEQ ID NO: 461, respectivamente; y

- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 464 y en la SEQ ID NO: 463, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-230:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 646 y en la SEQ ID NO: 645, respectivamente;

- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 648 y en la SEQ ID NO: 647, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 470 y en la SEQ ID NO: 469, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 472 y en la SEQ ID NO: 471, respectivamente;

- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 474 y en la SEQ ID NO: 473, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 476 y en la SEQ ID NO: 475, respectivamente;

- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 478 y en la SEQ ID NO: 477, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 480 y en la SEQ ID NO: 479, respectivamente.

Para el anticuerpo AL-231:

- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 650 y en la SEQ ID NO: 649, respectivamente;

## ES 2 641 612 T3

- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 652 y en la SEQ ID NO: 651, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 486 y en la SEQ ID NO: 485, respectivamente;
- 5 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 488 y en la SEQ ID NO: 487, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 490 y en la SEQ ID NO: 489, respectivamente;
- 10 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 492 y en la SEQ ID NO: 491, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 494 y en la SEQ ID NO: 493, respectivamente; y
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 496 y en la SEQ ID NO: 495, respectivamente.
- 15 Para el anticuerpo AL-232:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 654 y en la SEQ ID NO: 653, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 656 y en la SEQ ID NO: 655, respectivamente;
- 20 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 502 y en la SEQ ID NO: 501, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 504 y en la SEQ ID NO: 503, respectivamente;
- 25 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 506 y en la SEQ ID NO: 505, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 508 y en la SEQ ID NO: 507, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 510 y en la SEQ ID NO: 509, respectivamente; y
- 30 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 512 y en la SEQ ID NO: 511 respectivamente.
- Para el anticuerpo AL-233:
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) son mostradas en la SEQ ID NO: 658 y en la SEQ ID NO: 657, respectivamente;
- 35 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) son mostradas en la SEQ ID NO: 660 y en la SEQ ID NO: 659, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 518 y en la SEQ ID NO: 517, respectivamente;
- 40 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 520 y en la SEQ ID NO: 519, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H son mostradas en la SEQ ID NO: 522 y en la SEQ ID NO: 521, respectivamente;
- la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 524 y en la SEQ ID NO: 523, respectivamente;
- 45 la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 526 y en la SEQ ID NO: 525, respectivamente; y

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L son mostradas en la SEQ ID NO: 528 y en la SEQ ID NO: 527, respectivamente.

5 Los anticuerpos anteriormente mencionados del (1) al (200) incluyen no solo anticuerpos monovalentes, sino también anticuerpos multivalentes con dos o más valencias. Los anticuerpos multivalentes de la presente invención incluyen anticuerpos multivalentes cuyos sitios de enlace con antígenos son todos iguales y anticuerpos multivalentes cuyos sitios de enlace con antígenos son parcial o completamente diferentes.

10 También se da a conocer el anticuerpo anteriormente mencionado de (199) como anticuerpo sin ninguna CDR modificada. También se da a conocer que el “anticuerpo que comprende una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de (1), que tenga una actividad equivalente al anticuerpo de (1)” del anticuerpo anteriormente mencionado de (199) es preferentemente “un anticuerpo que tiene actividad equivalente a la del anticuerpo de (1), y comprende una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de (1), y comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3”. Se puede expresar de manera similar otro anticuerpo preferente del anticuerpo anteriormente mencionado de (199).

15 Sin embargo, también se da a conocer que el anticuerpo anteriormente mencionado de (199) no excluye un anticuerpo en el que una o varias CDR estén modificadas. Los expertos en la técnica pueden modificar la secuencia de aminoácidos de una CDR sin perder la actividad equivalente. Las mutaciones de aminoácidos sin perder la actividad equivalente pueden ser predichas, por ejemplo, usando técnicas de modelado molecular.

20 Por lo tanto, se da a conocer que para el anticuerpo anteriormente mencionado de (199), un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a un anticuerpo que tiene una CDR de la cadena H y/o una CDR de la cadena L de:

25 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233,

es expresado como sigue:

30 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene:

35 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

40 como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c;

45 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

50 como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f; o



un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente”:

una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c; y

una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f.

El anticuerpo de (199) para cada uno de los anteriores anticuerpos puede ser expresado por referencia a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR1 de la cadena H para la anterior “a”, a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR2 de la cadena H para la anterior “b”, a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR3 de la cadena H para la anterior “c”, a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR1 de la cadena L para la anterior “d”, a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR2 de la cadena L para la anterior “e”, a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR3 de la cadena L para la anterior “f”. Por ejemplo, se da a conocer que el anticuerpo de (199) para un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a un anticuerpo que tiene una CDR de la cadena H y/o una CDR de la cadena L del anticuerpo AL-201 puede ser expresado como sigue:

un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;

un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

5 como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; o

10 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente":

una cadena H que tiene:

15 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

20 como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; y

una cadena L que tiene:

25 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

30 como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

35 Además, según se ha mencionado anteriormente en cuanto a los anticuerpos de las realizaciones mencionadas más abajo, el anticuerpo de (199) para cada uno de los anticuerpos pueden ser expresados por referencia a las SEQ ID NO de aminoácidos de las VH, las VL y las CDR de:

40 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233

para "a" a "h".

45 En los anticuerpos anteriores en los que las CDR están modificadas, "varios" significa, preferentemente, cinco aminoácidos o menos, más preferentemente cuatro aminoácidos o menos, más preferentemente tres aminoácidos o menos, más preferentemente dos aminoácidos. El número de aminoácidos sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados entre dos secuencias de aminoácidos puede identificarse alineando las secuencias de aminoácidos usando programas de análisis de secuencias. Los programas de alineamiento incluyen, por ejemplo, FASTA (Lipman DJ, Pearson WR (1985) Science 227 (4693):1435-1441; Pearson, WR., Lipman, DJ (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (8): 2444-2448), BLAST (Altschul et al (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Altschul et al (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-402).

50 Los expertos en la técnica saben que, en la especificidad de unión o afinidad de un anticuerpo hacia un antígeno, la CDR3 desempeña un papel particularmente importante. Así, en los anticuerpos de (199), preferentemente se conserva la secuencia de la CDR3. Por lo tanto, en una realización preferente, el anticuerpo de (199) puede ser expresado como sigue:

un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena H que tiene:

5 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

10 como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c;

15 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

20 como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f; o

25 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente":

una cadena H que tiene:

30 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

35 como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c; y

una cadena L que tiene:

40 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f.

45 En cuanto a los anticuerpos de (199), un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a la de un anticuerpo que tenga la VH y/o la VL de:

50 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-

223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233

puede ser expresado como sigue:

5 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g;

10 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene una VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h;

o

15 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una VH de la cadena H que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g y una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente”:

20 una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, y

una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h.

25 El anticuerpo de (199) para cada uno de los anteriores anticuerpos puede ser expresado con referencia a la SEQ ID NO de aminoácidos de VH para la anterior “g”, y a la SEQ ID NO de aminoácidos de VL para la anterior “h”. Por ejemplo, el anticuerpo de (199) para un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a un anticuerpo que tenga las cadenas VH y/o VL del anticuerpo AL-201 puede ser expresado como sigue:

30 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530;

35 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente” una cadena H que tiene una VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532;

o

40 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530 y una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, comprendiendo el “anticuerpo que tiene una actividad equivalente”:

45 una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, y

una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532.

50 En los anticuerpos anteriores en los que la VH y/o la VL están modificadas, “varios” significa, preferentemente, 50 aminoácidos o menos, 30 aminoácidos o menos, 20 aminoácidos o menos, 15 aminoácidos o menos, o 10 aminoácidos o menos, más preferentemente nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos aminoácidos. Siempre y cuando se mantenga la actividad equivalente, las posiciones de los aminoácidos modificados no están limitadas en particular; sin embargo, los aminoácidos de la FR están preferentemente modificados.

Así, en una realización preferente, entre los anticuerpos de (199), un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a un anticuerpo que tenga la VH y/o la VL de:

5 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233

puede ser expresado como sigue:

10 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena H que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la  
15 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR3;

20 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena L que tiene una VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la  
25 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3;

o

25 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a y VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente":

30 una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR3, y

35 una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: como CDR3.

40 El anticuerpo de (199) para cada uno de los anteriores anticuerpos puede ser expresado por referencia a la SEQ ID NO de aminoácidos de VH para la anterior "a", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR1 de la cadena H para la anterior "b", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR2 de la cadena H para la anterior "c", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR3 de la cadena H para la anterior "d", a la SEQ ID NO de aminoácidos de VL para la anterior "e", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR1 de la cadena L para la anterior "f", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR2 de la cadena L para la anterior "g", a la SEQ ID NO de aminoácidos de la CDR3 de la cadena L para la anterior "h". Por ejemplo, el anticuerpo de (199) para un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a un  
45 anticuerpo que tenga la VH y/o la VL del anticuerpo AL-201 puede ser expresado como sigue:

50 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena H que tiene una VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3;

55 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente" una cadena L que tiene una VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como

CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3;

o

5 un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530 and VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, comprendiendo el "anticuerpo que tiene una actividad equivalente":

10 una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3, y

15 una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3.

Se da a conocer, además, que, en los anticuerpos modificados que tienen la CDR de la cadena H y/o la CDR de la cadena L, o la VH y/o la VL de:

20 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233,

30 las modificaciones de aminoácidos son, preferentemente, sustituciones de aminoácidos conservadas. Así, en una realización preferente, en los anticuerpos descritos anteriormente, puede llevarse a cabo una "sustitución conservadora de aminoácidos", en vez de "sustitución, delección, adición y/o inserción". Los métodos de preparación de un polipéptido que tenga una actividad equivalente a la de cierto polipéptido, que son muy conocidas para los expertos en la técnica, incluyen métodos para introducir mutaciones en un polipéptido. Por ejemplo, un experto en la técnica puede preparar un anticuerpo que tenga una actividad equivalente a la de un anticuerpo divulgado introduciendo mutaciones apropiadas en el anticuerpo usando mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, MJ, y Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer W, y Fritz HJ (1987) Methods. Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, TA (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) y similares. Las mutaciones de aminoácidos también pueden producirse de forma natural. Los anticuerpos dados a conocer también incluyen un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos con una o más mutaciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo divulgado, y que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo divulgado.

40 También se da a conocer que los residuos de aminoácidos son mutados preferentemente formando otros aminoácidos que conservan las propiedades de las cadenas laterales del aminoácido. Por ejemplo, los aminoácidos son catalogados como sigue, dependiendo de las propiedades de las cadenas laterales: aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrófilos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos con cadenas laterales alifáticas (G, A, V, L, I y P), aminoácidos con cadenas laterales que contienen grupos hidroxilo (S, T e Y), aminoácidos con cadenas laterales que contienen átomos de azufre (C y M), aminoácidos con cadenas laterales que contienen ácido carboxílico y amidas (D, N, E y Q), aminoácidos con cadenas laterales básicas (R, K y H), y aminoácidos con cadenas laterales que contienen anillos aromáticos (H, F, Y y W) (los aminoácidos son representados por códigos de una letra entre paréntesis). La "sustitución conservadora de aminoácidos" se refiere a una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido con características de cadenas laterales de aminoácidos conservadas. En los anticuerpos de (199), las mutaciones en la secuencia de aminoácidos en un anticuerpo son preferentemente "sustituciones conservadoras de aminoácidos".

Se da a conocer, además, que se sabe que un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos en la que uno o más residuos de aminoácidos están modificados (eliminados, añadidos y/o sustituidos con otros aminoácidos) en una cierta secuencia de aminoácidos, retiene su actividad biológica original (función).

55 Además de las modificaciones anteriormente mencionadas, los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención pueden conjugarse con otras sustancias siempre y cuando se mantenga la actividad. Ejemplos de las sustancias incluyen péptidos, lípidos, azúcares y cadenas de azúcar, grupos acetilo y polímeros naturales y

sintéticos. Estas modificaciones se pueden llevar a cabo para conferir funciones adicionales a los anticuerpos o para estabilizar los anticuerpos.

Anticuerpos en los que varios residuos de aminoácidos han sido añadidos a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención incluyen proteínas de fusión que contienen el anticuerpo. En las proteínas de fusión, el anticuerpo está fusionado con otro péptido o proteína. Los métodos para producir una proteína de fusión se pueden llevar a cabo ligando un polinucleótido que codifique un anticuerpo de la presente invención en el mismo marco de lectura de un polinucleótido que codifique otro péptido o polipéptido, e insertando este en un vector de expresión, y expresando el constructo de fusión en un anfitrión. Con este fin pueden usarse técnicas conocidas a los expertos en la técnica. Los péptidos o polipéptidos fusionados con un anticuerpo de la presente invención incluyen, por ejemplo, péptidos conocidos tales como FLAG (Hopp, T.P. et al., *Bio Technology* (1988) 6, 1204-1210), 6x His, consistente en seis residuos de histidina (His), 10x His, hemaglutinina (HA) de la gripe, fragmentos de c-myc humanos, fragmentos de VSV-GP, fragmentos de p18VIH, la etiqueta T7, la etiqueta HSY, la etiqueta E, fragmentos del antígeno SV40T, la etiqueta Ick, fragmentos de tubulina alfa, la etiqueta B, y fragmentos de proteína C; glutatión S-transferasa (GST); regiones constantes de inmunoglobulina; beta galactosidasa; y proteína de fijación de la maltosa (MBP), etc. Los polinucleótidos disponibles comercialmente que codifican estos péptidos o polipéptidos pueden ser fusionados con polinucleótidos que codifican los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención, y los polipéptidos de fusión pueden ser producidos expresando los polinucleótidos de fusión así preparados.

Los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención pueden diferir en la secuencia de aminoácidos, en su peso molecular, en la presencia o ausencia de cadenas de azúcar, y en estructura, etcétera, dependiendo de la célula o anfitrión que produzca los anticuerpos o del método de purificación. Sin embargo, siempre y cuando el anticuerpo obtenido tenga una actividad equivalente a la de un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención, está incluido en la presente invención.

En la presente memoria, "actividad equivalente" significa que el anticuerpo de interés tiene la misma actividad biológica o bioquímica que un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención. La "actividad" de la presente invención incluye, por ejemplo, la actividad para unirse específicamente a oligómeros de beta A pero no para unirse a monómeros de beta A, la actividad antineurotóxica, la actividad supresora de la formación de fibrillas de beta amiloide A, la actividad antitoxicidad sináptica, la actividad antideterioro de la memoria, la actividad antideposición de beta A, la actividad antifusión de placa de tioflavina-S positiva y la actividad antiacumulación de oligómeros de beta A.

En una realización preferente, la "actividad" de la presente invención es la actividad para unirse específicamente a oligómeros de beta A, pero no para unirse a monómeros de beta A. según se muestra en el Ejemplo, la "actividad para unirse específicamente a oligómeros de beta A, pero no para unirse a monómeros de beta A" es evaluada preferentemente mediante transferencia en puntos o ELISA competitivo. Métodos específicos de transferencia en puntos o ELISA competitivo incluyen métodos descritos en los Ejemplos. Además, la actividad de unión hacia oligómeros y monómeros de beta A puede ser evaluada por medio de otros métodos de inmunodetección; por ejemplo, la medición de la absorbancia, el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), el inmunoanálisis enzimático (EIA), el radioinmunoanálisis (RIA), el método inmunofluorescente, etc. Por ejemplo, en el ELISA, un anticuerpo es inmovilizado en una placa, se añade a la placa un antígeno de un anticuerpo, y se añade un cultivo sobrenadante de células productoras de anticuerpos o un anticuerpo purificado. A continuación, se añade un segundo anticuerpo que reconoce a un anticuerpo primario y que está marcado con una enzima, tal como fosfatasa alcalina, y la placa se incuba. Después de lavar, se añade a la placa un sustrato enzimático, tal como p-nitrofenil fosfato, y se mide la absorbancia para evaluar la capacidad de una mezcla de interés para unirse al antígeno. Las capacidades para los oligómeros y los monómeros de beta A son preferentemente medidas por el mismo método; sin embargo, pueden ser medidas por métodos diferentes. Por ejemplo, la unión a los oligómeros de beta A puede ser analizada usando Biacore (GE Healthcare Sciences).

Cuando la "actividad" de la presente invención es actividad antineurotóxica, esta actividad puede ser evaluada, por ejemplo, cultivando neuronas con beta A en presencia o ausencia de un anticuerpo, y midiendo el nivel de citotoxicidad inducida por beta A inhibido por el anticuerpo. La citotoxicidad inducida por beta A puede ser medida, por ejemplo, mediante el ensayo fluorescente dicromático de células vivas/muertas, la medición de la cantidad de LDH derivada de las células muertas liberadas en un medio. Para la medición de la cantidad de LDH, pueden usarse, por ejemplo, CytoTox96 (Promega) o similares. Métodos específicos para medir la actividad antineurotóxica incluyen los métodos descritos en los Ejemplos.

Cuando la "actividad" de la presente invención es la actividad supresora de la formación de fibrillas de beta amiloide A, esta actividad puede ser evaluada, por ejemplo, incubando una solución de beta A con o sin un anticuerpo, y detectando el nivel de formación de fibrillas de beta amiloide A suprimido por el anticuerpo. La cantidad de fibrillas de beta amiloide A es evaluada, por ejemplo, añadiendo una solución de ThT (tioflavina T) a un cultivo, y la cantidad de ThT unida a fibrillas amiloideas con fluorescencia de la ThT. Métodos específicos para medir la actividad supresora de la formación de fibrillas de beta amiloide A incluyen los métodos descritos en los Ejemplos.

Cuando la "actividad" de la presente invención es una actividad antitoxicidad sináptica, esta actividad puede ser evaluada, por ejemplo, detectando el efecto supresor de la toxicidad sináptica mediante la administración de un anticuerpo a ratones mutantes que expresen el gen APP humano (por ejemplo, ratones Tg2576, Taconics, EE. UU.). La evaluación de la toxicidad sináptica puede llevarse a cabo mediante un ensayo de deterioro de memoria en ratones, un análisis del número de neuritas distróficas hinchadas usando el anticuerpo antisinaptofisina, un análisis inmunofluorescente de secciones de cerebro de ratón usando los anticuerpos antisinaptofisina o antidrebrina. Cuando la "actividad" de la presente invención es la actividad antideterioro de la memoria, esta actividad es evaluada por un ensayo de deterioro de la memoria usando ratones mutantes que expresen el gen APP. Si la "actividad" de la presente invención es la actividad antideposición de beta A, la actividad antiformación de placa de tioflavina-S positiva o la actividad antiacumulación de oligómeros de beta A, estas actividades pueden ser evaluadas mediante un ensayo de administración de anticuerpos usando ratones mutantes que expresen el gen APP.

Métodos específicos para medir la actividad antideterioro de la memoria, la actividad de la antitoxicidad sináptica, la actividad antideposición de beta A, la actividad antiformación de placa de tioflavina-S positiva y la actividad antiacumulación de oligómeros de beta A incluyen el siguiente método.

Se administra el anticuerpo de la presente invención (dosificación dentro del intervalo de 0,4 a 5,0 mg/kg de peso) o PBS en la vena caudal de ratones no transgénicos (no Tg) hembra como control, y de ratones Tg2576, que tienen y sobreexpresan el gen APP humano mutante de tipo sueco con mutaciones dobles (K670N y M671L) derivadas de la EA familiar. La edad de los ratones al inicio de la administración es seis meses o más, a la que se expresan deterioros de la memoria y el aprendizaje, para monitorizar el efecto terapéutico; o cuatro meses, para monitorizar el efecto profiláctico. El periodo de administración de anticuerpos es de dos meses para monitorizar el efecto terapéutico y de nueve meses para monitorizar el efecto profiláctico. Para medir la actividad antideterioro de la memoria, se analizan los tres paradigmas conductuales siguientes después del periodo de administración de anticuerpos (Mouri A, FASEB J, 21: 2135-2148, 2007): (1) prueba de laberinto en Y para la memoria a corto plazo; (2) prueba de reconocimiento de objetos novedosos; (3) prueba de condicionamiento contextual del miedo. Para evaluar las otras actividades, los ratones son sacrificados después del análisis conductual, y los hemisferios cerebrales son cortados en secciones sagitales de 10 a 30 micrómetros de grosor usando un criotomo (RM 2145; Leica, Wetzlar, Alemania). Para observar la formación de placa de tioflavina-S positiva, se lleva a cabo una tinción con tioflavina-S según se describe en Wyss-Coray et al., 2001. La formación de neuritas distróficas hinchadas es observada usando un anticuerpo antisinaptofisina (Chemicon, Temecula, California). Para cada ratón, se calcula el número de placas de tioflavina-S positiva y de neuritas distróficas hinchadas positivas a la sinaptofisina en cuatro o cinco secciones de un hemisferio cerebral a 40 aumentos. Para observar la deposición de beta A, secciones en serie brevemente pretratadas con ácido fórmico o proteasa K son tincionadas usando un equipo de reactivos de inmunotinción de beta A (Sigma, San Luis, Misuri) o anticuerpo policlonal anti-beta A (Biosource), y las señales inmunopositivas son visualizadas usando un equipo de reactivos ABC Elite (Vector Laboratories). Las imágenes de la corteza cerebral y del hipocampo se graban usando una cámara digital conectada con un microscopio, y son analizadas usando un simple soporte lógico de PCI (Compix Imaging System, Lake Oswego, Oregón). El número de placas de tioflavina-S positiva y de neuritas distróficas hinchadas positivas a la sinaptofisina se determinó en estudios de doble ciego. La degeneración sináptica se observa mediante inmunotinción usando anticuerpos antisinaptofisina o antidrebrina. Para evaluar la actividad antideposición de oligómeros de beta A, se preparan homogenatos cerebrales a partir del otro hemisferio cerebral del mismo ratón usando el método de Kawarabayashi et al. (J. Neuroscience 2001), y la cantidad de oligómeros de beta A es medida mediante SDS-PAGE y análisis de inmunotransferencia. Para los anticuerpos de detección, pueden usarse anticuerpos monoclonales disponibles comercialmente antioligómeros de beta A (por ejemplo, 6E10, Covance Immuno-Technologies, Dedham, Massachusetts) o anticuerpos policlonales (por ejemplo, A11, Biosource, Carmarillo, California).

El término "equivalente" en "actividad equivalente" significa que un valor obtenido como una actividad biológica o bioquímica difiere menos del 20% entre dos anticuerpos comparados. La diferencia del valor de la actividad es, preferentemente, menor del 15%, menor del 10%, menor del 5% o menor del 2,5%. Los anticuerpos que se unen a un epítipo al que se une un anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198) anteriores pueden ser obtenidos mediante métodos conocidos a los expertos en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser obtenidos (i) determinando el epítipo unido por el anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198) usando un método convencional, y produciendo los anticuerpos usando un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos incluida en el epítipo como un inmunógeno; o (ii) determinando los epítipos de anticuerpos producidos por un método convencional, y seleccionando anticuerpos cuyo epítipo sea el mismo que el del anticuerpo de uno cualquiera del (1) al (198).

Los anticuerpos anteriormente mencionados del (1) al (200) también incluyen cualquier tipo de anticuerpos, tales como los minicuerpos, anticuerpos con secuencias modificadas de aminoácidos, tales como anticuerpos humanizados y anticuerpos quiméricos, anticuerpos de animales no humanos, anticuerpos humanos, anticuerpos modificados conjugados con otras moléculas (por ejemplo, polímeros tales como el polietilenglicol) y anticuerpos con cadena de azúcares modificada anteriormente descritos.

Preferentemente, los anticuerpos incluyen:

anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo



AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232, anticuerpo y anticuerpo AL-233. Estos anticuerpos pueden ser obtenidos por el método descrito en los Ejemplos. Alternativamente, los anticuerpos pueden prepararse en función de la información de su secuencia.

En una realización preferente, los anticuerpos incluyen anticuerpos modificados tales como anticuerpos quiméricos o anticuerpos humanizados. En una realización más preferente, los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos que comprenden una región variable derivada de:

anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233;

y una región constante derivada de la inmunoglobulina humana. En una realización más preferente, los anticuerpos humanizados incluyen anticuerpos que comprenden CDR derivadas de:

anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233;

y una FR derivada de la inmunoglobulina humana, y una región constante derivada de la inmunoglobulina humana.

Los anteriores anticuerpos quiméricos pueden ser expresados como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, y una CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, y una CL de un anticuerpo humano; o un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, y una CH de un anticuerpo humano, y una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, y una CL de un anticuerpo humano.

Realizaciones preferentes de anticuerpos quiméricos de cada uno de los anteriores anticuerpos pueden ser expresadas con referencia a la SEQ ID NO de aminoácidos de VH para la anterior "a", y a la SEQ ID NO de aminoácidos de VL para la anterior "b". Por ejemplo, los anticuerpos quiméricos para el anticuerpo AL-201 puede ser expresado como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, y una CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, y una CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, y una CH de un anticuerpo humano, y una cadena L que tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, y una CL de un anticuerpo humano.

Los anteriores anticuerpos humanizados pueden ser expresados como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una CDR de una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, una FR de una VH de un anticuerpo humano, y una CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una CDR de una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, una FR de una VL de un anticuerpo humano, y una CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una CDR de una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, una FR de una VH de un anticuerpo humano, y una CH de un anticuerpo

humano, y una cadena L que tiene una CDR de una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, una FR de una VL de un anticuerpo humano, y una CL de un anticuerpo humano.

Realizaciones preferentes de anticuerpos humanizados de cada uno de los anteriores anticuerpos pueden ser expresadas con referencia a la SEQ ID NO de aminoácidos de VL para la anterior "b". Por ejemplo, los anticuerpos humanizados para el anticuerpo AL-201 pueden ser expresados como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una CDR de una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, una FR de una VH de un anticuerpo humano, y una CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene una CDR de una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, una FR de una VL de un anticuerpo humano, y una CL de un anticuerpo humano;

o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene una CDR de una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 530, una FR de una VH de un anticuerpo humano, y una CH de un anticuerpo humano,

y una cadena L que tiene una CDR de una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, una FR de una VL de un anticuerpo humano, y una CL de un anticuerpo humano.

Los anteriores anticuerpos modificados pueden ser producidos usando métodos conocidos.

Dado que se reduce la antigenicidad de un anticuerpo quimérico o de un anticuerpo humanizado en el cuerpo humano, tal anticuerpo es útil para su administración a seres humanos con fines terapéuticos o similares.

Los anticuerpos quiméricos se producen combinando secuencias derivadas de diferentes animales. Ejemplos of anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos que comprenden las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo murino y las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano. La producción de anticuerpos quiméricos puede llevarse a cabo usando métodos conocidos (véanse, por ejemplo, Jones et al., *Nature* 321 :522-5, 1986; Riechmann et al., *Nature* 332:323-7, 1988; y Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2:593-6, 1992). Por ejemplo, en primer lugar, se preparan, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o similar, los genes que codifican las regiones variables o CDR del anticuerpo de interés a partir de los ARN de las células productoras de anticuerpos (véanse, por ejemplo, Larrick et al., "Methods: A Companion to Methods in Enzymology", tomo 2: 106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies", en *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*; Ritter et al. (ed.), 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. (ed.), página 137, Wiley-Liss, Inc., 1995). Para preparar anticuerpos quiméricos a partir de uno cualquiera de los anticuerpos AL-201 a AL-333, un gen que codifique una región variable o CDR puede ser sintetizado en función de la información de secuencias de cada uno de los anticuerpos dados a conocer en la presente memoria. Los genes preparados que codifican las regiones variables o CDR están ligados a genes que codifican las regiones constantes (por ejemplo, las regiones constantes de un anticuerpo humano) o a regiones marco (por ejemplo, regiones marco de un anticuerpo humano). Los genes que codifican las regiones constantes o las regiones marco pueden determinarse de una manera similar a la de los genes que codifican la región variable o codifican la CDR, o alternativamente, pueden prepararse en función de la información de secuencias de anticuerpos conocidos. Las secuencias de ADN que codifican productos quiméricos y productos con CDR injertadas pueden ser sintetizadas completa o parcialmente usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la síntesis de oligonucleótidos descrita por Jones et al. (*Nature* 321:522-5, 1986). Además, en algunos casos, pueden usarse de manera apropiada técnicas de mutagénesis dirigida a sitios y de reacción en cadena de la polimerasa. Pueden usarse las técnicas de mutagénesis específica a oligonucleótidos de regiones variables conocidas descritas por Verhoeven et al. (*Science* 239: 1534-6, 1988) y Riechmann et al. (*Nature* 332: 323-7, 1988) para modificar las secuencias de las regiones variables; por ejemplo, para mejorar la capacidad de unión de los anticuerpos quiméricos. Además, si es necesario, puede llevarse a cabo una carga enzimática de oligonucleótidos incompletos usando, por ejemplo, ADN polimerasa de T4, según describen Queen et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 10029-33, 1989; y WO 90/07861).

Por ejemplo, en la técnica se conocen técnicas de injerto de CDR ("Immunoglobulin genes", Academic Press (Londres), pp. 260-74, 1989; y Michael A et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 969-73, 1994). Usando las técnicas, las CDR de cierto anticuerpo son sustituidas con las CDR de otro anticuerpo. Por medio de tal sustitución, la especificidad de unión del primer anticuerpo cambia a la del segundo anticuerpo. Entre tales anticuerpos quiméricos, aquellos en los que los aminoácidos del marco se derivan de un anticuerpo humano se denominan "anticuerpos humanizados (anticuerpos con CDR injertadas)". Cuando se usan anticuerpos para tratar a seres humanos, preferentemente se utilizan anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados.

Generalmente, los anticuerpos quiméricos comprenden las regiones variables de un anticuerpo derivado de un mamífero no humano y las regiones constantes derivadas de un anticuerpo humano. Por otro lado, los anticuerpos humanizados comprenden las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de un anticuerpo derivado de un mamífero no humano y las regiones marco y las regiones constantes derivadas de un anticuerpo humano.

- 5 Después de producir los anticuerpos quiméricos o los anticuerpos humanizados, los aminoácidos de las regiones variables (por ejemplo, las FR) o de las regiones constantes pueden ser sustituidos con otros aminoácidos.

El origen de las regiones variables de los anticuerpos quiméricos o de las CDR de los anticuerpos humanizados no está limitado en particular.

- 10 Las regiones C derivadas de un anticuerpo humano son usadas para las regiones C de los anticuerpos quiméricos y de los anticuerpos humanizados. Por ejemplo, pueden usarse C gamma1, C gamma2, C gamma3, C gamma4, C mu, C delta, C alfa1, C alfa2 y C épsilon para las regiones C de cadena H, y pueden usarse C kappa y C lambda para las regiones C de cadena L. Sus secuencias son conocidas. Además, las regiones C del anticuerpo humano pueden ser modificadas para mejorar la estabilidad de los anticuerpos o su producción.

- 15 La presente descripción proporciona polinucleótidos que codifican los anteriores anticuerpos de la presente invención o fragmentos de unión a antígenos de los mismos.

Los polinucleótidos no están limitados en particular, siempre y cuando codifiquen los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención, y pueden ser un ADN o un ARN. Además, pueden incluir una base no natural. Los polinucleótidos pueden ser usados para producir los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención mediante técnicas de ingeniería genética.

- 20 Los polinucleótidos pueden ser obtenidos aislando ARNm de células productoras de anticuerpos que producen un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención, obteniendo ADNc mediante reacción de transcripción inversa y amplificando, mediante PCR o similar, el ADNc obtenido, según se describe en los Ejemplos.

- 25 En una realización preferente, los polinucleótidos incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo que comprende la CDR de cadena H y/o la CDR de cadena L de cada uno de los siguientes anticuerpos, o de fragmentos de unión a antígenos de los mismos:

- 30 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233.

En otra realización, los polinucleótidos incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo que comprende la VH y/o la VL de cada uno de los siguientes anticuerpos, o de los fragmentos de unión a antígenos de los mismos:

- 35 anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217, anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 o anticuerpo AL-233.

- 40 En las anteriores realizaciones, los polinucleótidos pueden obtenerse sintetizando los polinucleótidos en función de la información de secuencias de aminoácidos de cada uno de los anteriores anticuerpos descritos en la presente memoria.

- 45 Además, la presente descripción proporciona vectores que comprenden dichos polinucleótidos. Los vectores de la presente invención son, preferentemente, vectores de expresión para expresar un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención en una célula anfitriona.

- 50 Los vectores pueden ser usados para producir los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención. Los vectores comprenden, preferentemente, una secuencia de promotores que permite la expresión en una célula anfitriona, además de un polipéptido dado a conocer o de la presente invención. Además, pueden comprender una secuencia señal para la secreción de un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención. Además, pueden comprender un gen marcador para la selección de una célula anfitriona en la que dicho vector ha sido introducido. Los componentes comprendidos en los vectores no están limitados a los mismos, y pueden ser un componente adecuado debidamente seleccionado por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, los vectores de expresión para la expresión en *E. coli* incluyen vectores que tienen "ori" para su amplificación en *E. coli*, y tienen un promotor, tal como el promotor lacZ (Ward et al., Nature (1989) 341, 544-546;

FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), el promotor araB (Better et al., Science (1988) 240, 1041-1043) o un promotor T7, y un gen marcador, tal como un gen de resistencia a fármacos contra la ampicilina, la tetraciclina, la kanamicina, el cloranfenicol, etc. Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, etc. Además, para una secuencia señal, puede usarse la secuencia señal pelB (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) o similar.

Los vectores distintos de los vectores de expresión de *E. coli* incluyen, por ejemplo, vectores de expresión derivados de mamíferos (por ejemplo, pcDNA3 (Invitrogen), pEGF-BOS (Nucleic Acids Res. 1990, 18 (17), p5322), pEF, pCDM8), vectores de expresión derivados de células de insectos (por ejemplo, el sistema de expresión de *Baculoviridae* Bac-to-BAC (Gibco BRL), pBacPAK8), vectores de expresión derivados de plantas (por ejemplo, pMH1, pMH2), vectores de expresión derivados de virus de animales (por ejemplo, pHSV, pMV, pAdexLcw), vectores de expresión derivados de retrovirus (por ejemplo, pZIPneo), vectores de expresión derivados de levaduras (por ejemplo, el Pichia Expression Kit (Invitrogen), pNV11, SP-Q01) y vectores de expresión derivados de bacilos (por ejemplo, pPL608, pKTH50).

Los vectores de expresión para la expresión en células animales, tales como células CHO, células COS y células NIH3T3, incluyen vectores que tienen un promotor tal como el promotor SV40 (Mulligan et al., Nature (1979) 277, 108), el promotor MMTV-LTR, el promotor EF1 alfa (Mizushima et al., Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322), el promotor CMV o similares; y un gen marcador, tal como un gen de resistencia a fármacos contra la neomicina, G418, etc. Estos vectores incluyen, por ejemplo, pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, pOP13, etc. Como secuencia señal, puede usarse una cualquiera de las descritos en los Ejemplos.

Además, la presente descripción proporciona células anfitrionas que producen un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención o un fragmento de unión a antígenos del mismo. Las células anfitrionas incluyen células que tienen dicho polinucleótido o dicho vector. Las células anfitrionas pueden ser usadas para producir los anticuerpos o los fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención.

Las células anfitrionas no están limitadas a hibridomas que produzcan un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención, y pueden ser procariotas o eucariotas en las que haya sido introducido un vector de la presente invención. Cuando se usan eucariotas como células anfitrionas, pueden usarse, por ejemplo, células animales, células vegetales o células fúngicas. Las células animales incluyen células de mamíferos (CHO (J. Exp. Med. (1995) 108, 945), COS, 3T3, melanoma, BHK (riñón de hámster recién nacido), HeLa, células Vero, etc.), células de anfibios (*Xenopus oocytes* (Valle, et al., Nature (1981) 291, 358-340), etc.), células de insectos (Sf9, Sf21, Tn5, etc.). Como células vegetales, se conocen, por ejemplo, células derivadas de *Nicotiana tabacum* como sistema de expresión proteínica, y pueden ser cultivadas en un callo y usadas. Las células fúngicas incluyen, por ejemplo, levadura (por ejemplo, el género *Saccharomyces* (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces pombe*, etc.), hongos filamentosos (por ejemplo, el género *Aspergillus* (*Aspergillus niger*, etc.). Las células procariotas incluyen, por ejemplo, *E. coli* y bacilos. Pueden introducirse vectores en la célula anfitriona mediante métodos de fosfato cálcico, métodos de DEAE-dextrano, métodos que usan DOTAP liposómico catiónico (Boehringer Mannheim), métodos de electroporación, métodos de lipofección, etc.

Además, la presente descripción proporciona anticuerpos producidos a partir de las anteriores células anfitrionas.

Además, la presente descripción o invención proporciona composiciones que comprenden el anticuerpo dado a conocer o de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según se describe posteriormente, la presente descripción sugiere decididamente que cada uno de los siguientes anticuerpos es un candidato prometedor para anticuerpos terapéuticos para prevenir fenotipos de tipo Alzheimer:

anticuerpo AL-201, anticuerpo AL-202, anticuerpo AL-203, anticuerpo AL-204, anticuerpo AL-205, anticuerpo AL-206, anticuerpo AL-207, anticuerpo AL-208, anticuerpo AL-209, anticuerpo AL-210, anticuerpo AL-211, anticuerpo AL-212, anticuerpo AL-213, anticuerpo AL-214, anticuerpo AL-215, anticuerpo AL-216, anticuerpo AL-217 (como parte de la invención), anticuerpo AL-218, anticuerpo AL-219, anticuerpo AL-220, anticuerpo AL-221, anticuerpo AL-222, anticuerpo AL-223, anticuerpo AL-224, anticuerpo AL-225, anticuerpo AL-226, anticuerpo AL-227, anticuerpo AL-228, anticuerpo AL-229, anticuerpo AL-230, anticuerpo AL-231, anticuerpo AL-232 y anticuerpo AL-233.

Se ha demostrado que el deterioro de la memoria está relacionado con la disfunción sináptica causada por oligómeros solubles de beta A (Klein WL, 2001, Trends Neurosci; y Selkoe DJ, 2002, Science). Una acumulación y una deposición excesivas de oligómeros de beta A pueden desencadenar las complicadas cascadas que, con el paso del tiempo, causan la enfermedad de Alzheimer. Así, la intervención terapéutica usando una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión a antígenos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable podría ser eficaz para bloquear las cascadas patológicas y, así, esto podría permitir el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (documentos WO2009/051220, WO2009/099176, US 12/533.294 y US 12/533.348).

El "tratamiento" o "prevención" no tiene necesariamente efectos terapéuticos o preventivos completos contra órganos o tejidos que presenten síntomas de trastornos o enfermedades, pero puede tener efectos parciales o efectos de supresión del avance de los síntomas.

“Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer” significa mejora o supresión del avance de un síntoma de al menos un síntoma que pueda estar causado por la enfermedad de Alzheimer, y los ejemplos incluyen la mejora o la supresión de la discapacidad cognitiva, la mejora o la supresión de la formación de placa senil, la mejora o la supresión de la disfunción sináptica, y la reducción o la supresión de la acumulación de beta A en los tejidos cerebrales, la sangre o similares. En la presente memoria, “discapacidad cognitiva” incluye, por ejemplo, el deterioro de la memoria, incluyendo el deterioro de la memoria a largo plazo y a corto plazo, el deterioro de la memoria de reconocimiento de objetos, el deterioro de la memoria espacial y el deterioro de la memoria asociativa y emocional. En la presente memoria, “prevención de la enfermedad de Alzheimer” significa supresión de al menos un síntoma que puede estar causado por la enfermedad de Alzheimer, e incluye la supresión del desarrollo de la discapacidad cognitiva, la supresión de la formación de placa senil, la supresión del desarrollo de la disfunción sináptica, la supresión de la acumulación de beta A en los tejidos cerebrales, la sangre o similares.

La presente descripción o invención proporciona composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos que comprenden como principio activo la composición anteriormente descrita que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las anteriores composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos se expresan como “composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención como principio activo”.

Las frases “que comprende como principio activo la composición anteriormente descrita que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable” y “que comprende como principio activo el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito” significan comprender la composición anteriormente descrita que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención como ingrediente fundamental o un componente que muestra actividad fisiológica o una función farmacológica, pero no limita la calificación de su contenido.

Ejemplos de las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas incluyen agentes contra la discapacidad cognitiva, agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer, agentes para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer, agentes para suprimir la formación de placa senil, agentes para suprimir la acumulación de beta A, agentes antineurotóxicos (agentes para neutralizar la neurotoxicidad), agentes para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A y agentes antitoxicidad sináptica (agentes para neutralizar la toxicidad sináptica).

La composición farmacéutica mencionada anteriormente puede ser expresada, por ejemplo, como “métodos para suprimir la enfermedad de Alzheimer”, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto (individuo) la composición anteriormente descrita que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede expresarse, por ejemplo, como “métodos para suprimir la enfermedad de Alzheimer”, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención. En otras realizaciones, ejemplos incluyen métodos para suprimir la discapacidad cognitiva, métodos para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer, métodos para suprimir la formación de placa senil, métodos para suprimir la acumulación de beta A, métodos para neutralizar (suprimir) la actividad neurotóxica, métodos para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A y métodos para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica. En realizaciones adicionales, ejemplos incluyen métodos para prevenir y/o tratar la discapacidad cognitiva y métodos para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

La presente descripción también proporciona el uso de una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable en la producción de la composición farmacéutica mencionada anteriormente. La presente descripción proporciona, además, el uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito de la presente invención en la producción de la composición farmacéutica anteriormente descrita.

Además, la presente descripción versa sobre los siguientes anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos:

- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad cognitiva.
- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la supresión del avance de la enfermedad de Alzheimer.
- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la supresión de la formación de placa senil.

- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la supresión de la acumulación de beta A.
- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la neutralización (supresión) de la actividad neurotóxica.
- 5 – El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la inhibición de la formación de fibrillas de beta amiloide A.
- El anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para ser usado en la neutralización (supresión) de la toxicidad sináptica.

La presente descripción también vera sobre lo siguiente:

- 10 – El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para prevenir y/o tratar la discapacidad cognitiva.
- El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.
- 15 – El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer.
- El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para suprimir la formación de placa senil.
- El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para suprimir la acumulación de beta A.
- 20 – El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para neutralizar (suprimir) la neurotoxicidad.
- El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A.
- 25 – El uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos anteriormente descrito para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica.

Los agentes o composiciones farmacéuticos anteriormente mencionados pueden ser administrados a seres humanos o a otros animales. En la presente invención, los animales no humanos a los que se administran los agentes o composiciones farmacéuticos incluyen ratones, ratas, cobayas, conejos, pollos, gatos, perros, ovejas, cerdos, ganado vacuno, monos, babuinos y chimpancés. Estos animales presentan, preferentemente, al menos un síntoma seleccionado, por ejemplo, entre la discapacidad cognitiva, la formación de placa senil, la disfunción sináptica, la acumulación de beta A en tejidos cerebrales o sangre, etc.

Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos contenidos en las composiciones farmacéuticas no están limitados en particular, siempre y cuando estén incluidos en dichos anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención, y los ejemplos incluyen los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos descritos en la presente memoria.

Cuando se usan para composiciones farmacéuticas los referidos anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención, pueden ser formulados mediante métodos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, según sea necesario, pueden prepararse en forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables usando agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable, y pueden ser administrados parenteralmente. Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos que han de ser incluidos en las composiciones farmacéuticas pueden ser combinados con vehículos o soportes; específicamente, agua esterilizada, suero fisiológico, aceites vegetales, emulsionantes, suspensiones, tensioactivos, estabilizantes, aromatizantes, excipientes, disolventes, conservantes, aglutinantes o similares, ser mezclados creando una dosis unitaria requerida para la práctica farmacéutica generalmente aceptada. La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia es inactiva y que contiene sustancias convencionales usadas como diluyentes o vehículos para productos farmacéuticos. Se describen excipientes adecuados y sus formaciones, por ejemplo, en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16<sup>ª</sup> ed. (1980) Mack Publishing Co., ed. Oslo et al.

El suero fisiológico y otras soluciones isotónicas que contienen glucosa o adyuvantes (por ejemplo, D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro sódico) pueden ser usados como soluciones acuosas para la inyección. Pueden ser usados conjuntamente con los debidos solubilizantes, tales como alcoholes —más específicamente, etanol y polialcoholes (propilenglicol, polietilenglicol y similares)— y tensioactivos no iónicos (Polisorbato 80™, HCO-50 y similares).

- 5 Se puede usar aceite de ajonjolí o aceite de soja como líquido oleaginoso, y puede usarse benzoato bencílico o alcohol bencílico en combinación como solubilizante. Para las formulaciones pueden usarse tampones (por ejemplo, tampón de fosfato y tampón de acetato sódico), relajantes (por ejemplo, clorhidrato de procaína), estabilizantes (por ejemplo, alcohol bencílico y fenol) y antioxidantes. Las soluciones preparadas para la inyección pueden cargarse en ampollas apropiadas.
- La administración es, preferentemente, una administración parenteral, y ejemplos específicos incluyen la administración por inyección, la administración transnasal, la administración transpulmonar y la administración transdérmica. Ejemplos de administración por inyección incluyen la administración sistémica y local por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea y similares.
- 10 Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva del componente activo (el anticuerpo anteriormente mencionado dado a conocer o de la presente invención). "Cantidad farmacéuticamente efectiva (de un compuesto)" se refiere a una cantidad suficiente para tratar y/o prevenir trastornos en los que los antígenos para dichos anticuerpos dados a conocer o de la presente invención desempeñan un papel importante. Por ejemplo, "una cantidad farmacéuticamente aceptable" puede ser una cantidad requerida para reducir la
- 15 acumulación de beta A, neutralizar la toxicidad inducida por la beta A, reducir la formación de fibrillas de beta A o similares, tratando o previniendo con ello afecciones causadas por la enfermedad de Alzheimer, cuando el compuesto es administrado a individuos (pacientes). La reducción o neutralización puede ser, por ejemplo, una reducción o neutralización de al menos aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99% o 100%.
- 20 La evaluación para determinar tal cantidad farmacéuticamente efectiva de dichos anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención puede llevarse a cabo usando un protocolo clínico estándar que incluye el diagnóstico histopatológico.
- Se puede seleccionar un método adecuado de administración dependiendo de la edad y de los síntomas del paciente. La dosificación de una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo puede seleccionarse, por
- 25 ejemplo, en el intervalo de 0,0001 mg a 1000 mg por kilogramo de peso corporal para cada administración. Alternativamente, por ejemplo, la dosificación para cada paciente puede seleccionarse en el intervalo de 0,001 a 100.000 mg/peso corporal; sin embargo, la dosificación no está necesariamente limitada a estos intervalos. Aunque la dosificación y los métodos de administración varían dependiendo del peso corporal, la edad, los síntomas y similares del paciente, un experto en la técnica puede seleccionarlos debidamente. La dosificación puede ser
- 30 seleccionada en función de la terapia de inmunoglobulina intravenosa a dosis elevada (400 mg/kg) para seres humanos cubierta por los seguros médicos.
- Los agentes o composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos pueden estar incluidos en productos y en equipos de reactivos que contienen materiales útiles para tratar afecciones
- 35 patológicas de un sujeto. Los productos pueden comprender cualquier recipiente etiquetado para un compuesto. Recipientes adecuados incluyen frascos, viales y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados de diversos materiales, tales como vidrio y plástico. La etiqueta en la superficie del recipiente debería indicar que la composición se usa para tratar o prevenir una o más afecciones de la enfermedad. La etiqueta también puede indicar descripciones para la administración y similares.
- Además del recipiente recién mencionado, un equipo de reactivos que contiene un agente o composición
- 40 farmacéutico que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos opcionalmente puede incluir un segundo recipiente que almacene un diluyente farmacéuticamente aceptable. El equipo de reactivos puede incluir, además, otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con descripciones de uso.
- Si es necesario, las composiciones farmacéuticas pueden ser proporcionadas en un envase o un dispositivo
- 45 distribuidor que pueda contener una o más formas posológicas unitarias que comprendan un principio activo. El envase puede comprender papel metalizado o un envoltorio de plástico y ser, por ejemplo, un envase de lámina al vacío. El envase o dispositivo distribuidor puede ir acompañado de instrucciones para la administración.
- En los agentes farmacéuticos y los equipos de reactivos anteriormente mencionados, además del anticuerpo o
- 50 fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, que es un principio activo, se pueden mezclar según sea necesario agua esterilizada, suero fisiológico, aceites vegetales, tensioactivos, lípidos, solubilizantes, tampones, estabilizantes proteínicos (BSA, gelatina, etc.), conservantes, soluciones de bloqueo, soluciones de reacción, soluciones de apagado de reacción, reactivos para el tratamiento de muestras y similares.
- Además, la presente descripción o invención proporciona métodos para detectar oligómeros de beta A (ejemplos
- 55 incluyen oligómeros de beta40 A (beta1-40 A), beta42 A (beta1-42 A), y oligómeros de beta40 A/beta42 A) en muestras (especímenes). Ejemplos de "muestras" incluyen muestras recogidas de sujetos, sobrenadantes de cultivos celulares, extractos celulares, muestras recogidas de sujetos animales o similares; sin embargo, no están limitados en particular, siempre y cuando contengan oligómeros de beta A. Específicamente, los presentes métodos incluyen la etapa de detección de oligómeros de beta A contenidos en una muestra (por ejemplo, una muestra

recogida de un sujeto) usando un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención. Los oligómeros de beta A de una muestra pueden ser detectados mediante métodos comunes de detección inmunológica; por ejemplo, usando métodos ELISA de enzimoimmunoanálisis en fase sólida en sándwich que usan quimioluminiscencia (ELISA de quimioluminiscencia), etc.), RIA, métodos de inmunoprecipitación que usan los anticuerpos obtenidos, inmunotransferencia, citometría de flujo, espectrometría de masas y análisis inmunohistoquímico.

Cuando se detectan oligómeros de beta A en una muestra recogida de un sujeto por medio de los métodos de medición mencionados anteriormente, el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer (documentos WO2009/051220, WO2009/099176, US 12/533.294, y US 12/533.348). Así, la presente descripción o invención también proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la cantidad de oligómeros de beta A en una muestra recogida de un sujeto es comparada con la de un individuo sano, y si la cantidad de oligómeros de beta A es mayor en el sujeto que en el individuo sano, se determina que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer. Que un sujeto sea o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer suele ser diagnosticado por médicos (incluyendo individuos que siguen instrucciones de médicos; igual posteriormente en la presente memoria). Los datos sobre la cantidad de oligómeros de beta A en las muestras recogidas de un sujeto y de un individuo sano, que son obtenidos mediante los presentes métodos de diagnóstico, serán útiles para el diagnóstico por parte de los médicos. Por lo tanto, los presentes métodos de diagnóstico pueden ser expresados como métodos de recogida y presentación de datos útiles para el diagnóstico por parte de médicos. Además, "un método de diagnóstico de si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer" se expresa alternativamente como "un método de diagnóstico de si un sujeto padece o no la enfermedad de Alzheimer, o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer". Específicamente, la presente invención proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo los métodos detectar oligómeros de beta A en una muestra recogida del sujeto usando un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención.

Más específicamente, la presente descripción o invención proporciona un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:

- (a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención; y
- (b) medir la cantidad de oligómero de beta A en la muestra,

determinándose que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer cuando la cantidad medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano. La etapa (b) anterior puede ser expresada alternativamente como "la etapa de detección de un oligómero de beta A en la muestra a través del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención que se ha unido a un oligómero de beta A en la muestra".

Además, la presente descripción proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer que comprenden las etapas de:

- (a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos de la presente invención y un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos que se une a un monómero de beta A; y
- (b) medir la proporción entre el oligómero de beta A y el monómero de beta A en la muestra, determinándose que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer si la proporción medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.

En primer lugar, en los presentes métodos, se pone en contacto una muestra recogida de un sujeto con un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos y con un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos que se une a un monómero de beta A. En la presente memoria, el "contacto" puede llevarse a cabo, por ejemplo, añadiendo cada uno de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos anteriormente mencionados a una muestra recogida de un sujeto, que es puesta en un tubo de ensayo. En este caso, el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos es añadido adecuadamente en forma de solución, de sólido obtenido por liofilización o similar. Cuando se añade el anticuerpo como una solución acuosa, la solución puede contener únicamente el anticuerpo solo, o puede contener, por ejemplo, tensioactivos, excipientes, colorantes, aromas, conservantes, estabilizantes, tampones, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, aglomerantes, desintegrantes, lubricantes, fluidizantes o correctivos. La concentración a la que se añade el anticuerpo no está limitada en particular. Por ejemplo, como con las formulaciones de inmunoglobulina humana, pueden usarse de manera adecuada formulaciones liofilizadas de 500 mg, 1000 mg y 2500 mg y similares. El "contacto" puede llevarse a cabo, por ejemplo, añadiendo una muestra a un vehículo en el que el anterior anticuerpo o fragmento de unión a antígenos ha sido inmovilizado. Ejemplos preferentes del vehículo en el que el anterior anticuerpo o fragmento de unión a antígenos está inmovilizado incluyen, por ejemplo, microplacas, perlas (perlas magnéticas, perlas de sefarosa, etc.).

A continuación, se mide la proporción entre el oligómero de beta A y el monómero de beta A (en la presente memoria, esta también se denomina "índice O/M") en la muestra anteriormente mencionada. Para medir esta



proporción, la medición puede llevarse a cabo usando un método de comparación de los valores ELISA de oligómeros y monómeros obtenidos de la misma muestra.

Acto seguido, esta proporción es comparada con la proporción de un individuo sano. Cuando la proporción es más alta en el sujeto que en el individuo sano, se determina que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer.

Los métodos de diagnóstico descritos y de la presente invención pueden realizarse tanto *in vitro* como *in vivo*, pero se realizan preferentemente *in vitro*.

Preferentemente, la "muestra recogida de un sujeto" no está limitada en particular, siempre y cuando sea un tejido derivado del sujeto. Ejemplos incluyen el cerebro (parénquima cerebral y similares), órganos y fluidos corporales (sangre, líquido cefalorraquídeo y similares) de un sujeto. En la presente invención, la muestra es preferentemente sangre (más preferentemente, plasma) o líquido cefalorraquídeo. La "muestra recogida de un sujeto" incluye una muestra tratada con una enzima, tratada usando una columna, tratada por centrifugación, tratada por extracción, después de la recogida.

Cuando la muestra es un tejido cerebral, las muestras del tejido congelado del tejido cerebral pueden ser homogeneizadas y sometidas a ultracentrifugación o similares para separar fracciones solubles en también y fracciones insolubles en tampón y medir oligómeros de beta A. Por ejemplo, se homogeneiza un tejido cerebral en nueve volúmenes de suero fisiológico con tampón de Tris (TS) que contiene un cóctel inhibidor de la proteasa, y los homogenatos son ultracentrifugados a  $265.000 \times g$  durante 20 minutos. A continuación, el sobrenadante recogido como fracción soluble del tejido cerebral puede ser usado como muestra para inmunotransferencia, ELISA, RIA, inmunoprecipitación, etc. La fracción insoluble en tampón puede ser solubilizada mediante extracción con ácido fórmico (por ejemplo, al 70%), y usada como muestra para inmunotransferencia, ELISA, RIA, inmunoprecipitación, etc. Los extractos con ácido fórmico pueden ser debidamente neutralizados o diluidos con un tampón (por ejemplo, 1 M Tris-HCl (pH 8,0)).

Cuando los oligómeros de beta A presentes en un tejido cerebral son visualizados y medidos mediante métodos inmunohistoquímicos, pueden usarse como muestras secciones de tejido cerebral de un sujeto. Para mejorar la inmunorreactividad, las secciones de tejido cerebral pueden ser tratadas de antemano con proteasa K. En los métodos inmunohistoquímicos, no es esencial cuantificar los oligómeros de beta A en los tejidos cerebrales. Por ejemplo, si se observa la deposición de beta A, se determina que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer.

Para aumentar la precisión de las mediciones de oligómero de beta A, las lipoproteínas pueden ser eliminadas de la muestra derivada de un sujeto. La eliminación de lipoproteínas se puede llevar a cabo, por ejemplo, combinando ultracentrifugación, ultrafiltración y cromatografía de afinidad. A continuación, se ejemplifica un método específico de eliminación de lipoproteínas de una muestra.

La densidad de una muestra se ajusta a 1,25 g/ml con KBr. La muestra es ultracentrifugada a 100.000 rpm y 16 grados C durante ocho horas. Las lipoproteínas que flotan a una densidad de 1,25 g/ml y fluido clarificado exento de lipoproteínas son sometidas a ultrafiltración usando una membrana de corte de 3 kDa (Microcon 3; Amicon, Inc.), y luego congeladas y almacenadas, o almacenadas a 4 grados C, hasta su uso. Las proteínas también son eliminadas mediante cromatografía de afinidad usando PHML-LIPOSORB (Calbiochem, La Jolla, California). Se combinan una muestra y PHML-LIPOSORB (Calbiochem, La Jolla, California) con una proporción de 1,5:1, y se mezclan durante 60 segundos. A continuación, la mezcla es centrifugada a 3.000 rpm durante diez minutos. Los sobrenadantes resultantes pueden usarse como muestras exentas de lipoproteínas. Las muestras unidas a lipoproteínas unidas a PHML-LIPOSORB son eluidas usando 20 mM de desoxicolato sódico. La eliminación de lipoproteínas específicas puede ser confirmada por electroforesis en gel de agarosa al 1%, seguido por tinción con FAST-RED 7B (Wako, Osaka, Japón).

Además, mediante el fraccionamiento de oligómeros de beta A por tamaños en una muestra usando cromatografía de exclusión de tamaños, ultrafiltración, o similares, y la subsiguiente detección de oligómeros de beta A en cada fracción usando el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, puede medirse la cantidad de oligómero de beta A de cada tamaño en la muestra. El fraccionamiento mediante cromatografía de exclusión de tamaños puede llevarse a cabo concentrando una muestra derivada de un sujeto aproximadamente diez veces usando un filtro Microcon de corte de peso molecular de 3 kDa (Millipore Corp.), y aplicando luego la muestra a una columna Superose 12 de exclusión por tamaños (1 cm x 30 cm; Pharmacia Biotech., Upsala, Suecia; caudal de 0,5 ml/min) equilibrada con un tampón de fosfato. Alternativamente, el fraccionamiento por ultrafiltración puede llevarse a cabo mediante ultrafiltración secuencial usando membranas Microcon de corte de 3 kDa, 10 kDa, 30 kDa y 100 kDa. La cantidad de oligómero de beta A contenida en cada fracción puede ser medida mediante ELISA, RIA, inmunotransferencia, inmunoprecipitación, etc.

Los métodos de medición de un oligómero de beta A no están limitados en particular, siempre y cuando comprendan la etapa de detectar un oligómero de beta A en una muestra usando los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención. Los métodos preferentes incluyen el ELISA de tipo sándwich.

Quando se realiza el ELISA de tipo sándwich, un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención puede ser inmovilizado o marcado. Alternativamente, un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención puede ser usado como anticuerpo primario, y puede unirse a él un anticuerpo secundario marcado. El otro anticuerpo usado en el ELISA de tipo sándwich puede ser un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, o puede ser un anticuerpo anti beta A disponible comercialmente. A continuación, se ejemplifica un método específico de detección de oligómeros de beta A en una muestra mediante el ELISA de tipo sándwich.

Se recubren microplacas con un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, y se añaden 100 micro l de una muestra y se incuba continuamente durante 24 horas a 4 grados C. A continuación, se añade un fragmento Fab' de BA27 (anti beta1-40 A específico a la beta40 A; Wako Pure Chemical, Osaka, Japón) conjugado con peroxidasa de rábano picante o un fragmento Fab' de BCO5 (anti beta35-43 A específico a la beta42 A; Wako Pure Chemical, Osaka, Japón) conjugado con peroxidasa de rábano picante y se incuba a 4 grados C durante 24 horas. La quimioluminiscencia generada usando el sustrato quimioluminiscente SuperSignal ELISA Pico (Pierce, Rockford, Illinois, EE. UU.) es cuantificada por un luminómetro Veritas Microplate (Promega).

Además, si una muestra es inmunoprecipitada usando un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención, y después de lleva a cabo un análisis de inmunotransferencia, el tamaño del oligómero de beta A contenido en una muestra puede ser identificado sin llevar a cabo un fraccionamiento de tamaños mediante cromatografía de exclusión de tamaños, ultrafiltración o similares. A continuación, se ejemplifica un método específico.

La inmunoprecipitación se lleva a cabo incubando una muestra con un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención y proteína G-sefarosa. Los oligómeros de beta A inmunoprecipitados se preparan usando un gel de NuPAGE 4-12% Bis-Tris-glicina, y son transferidos a una membrana de nitrocelulosa o Immobilon P (Millipore) usando 10 mM de ácido 3-ciclohexilamino-1-propano sulfónico (pH 11) que contiene un 10% de metanol a 400 mA durante una hora. Los sitios de unión no específicos de la membrana fueron bloqueados con un tampón de fosfato que contenía un 5% de leche baja en grasa, un 1% de BSA y un 0,05% de Tween-20 a temperatura ambiente durante tres horas. Los oligómeros de beta A se detectan mediante reacción con un anticuerpo de la presente invención, o un anticuerpo anti beta A disponible comercialmente, tal como 4G8 o 6E10 (Covance Immuno-Technologies, Dedham, Massachusetts).

Además, para cuantificar la cantidad de oligómero de beta A en una muestra, puede prepararse una curva de calibración usando muestras estándar que contienen una concentración conocida de oligómero de beta A. Los oligómeros de beta A usados para la preparación de muestras estándar pueden prepararse diluyendo una beta A sintética (forma de HCl) disuelta en una solución de HCl con PBS o similar hasta una concentración adecuada (por ejemplo, 0,1 mg/ml), e incubando a 37 grados C durante una hora. La temperatura y el tiempo de incubación para la beta A sintética pueden ser seleccionados adecuadamente. En los métodos de la presente invención, para obtener la proporción entre oligómero de beta A y monómero de beta A, también puede prepararse una curva de calibración para monómeros de beta A. Los monómeros de beta A usados para la preparación de muestras estándar de monómero de beta A pueden prepararse diluyendo una beta A sintética (forma de TFA) disuelta en TFA (ácido trifluoroacético) con PBS o similar hasta una concentración adecuada (por ejemplo, 0,1 mg/ml). Para la beta A sintética, pueden usarse beta1-40 A, beta1-42 A, o similares.

Además, la presente descripción o invención proporciona agentes farmacéuticos (reactivos) o equipos de reactivos para ser usados en los métodos anteriormente mencionados de medición de oligómeros de beta A en una muestra, o métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer.

Los agentes farmacéuticos para ser usados en los métodos anteriormente mencionados de medición de oligómeros de beta A, o métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer incluyen agentes farmacéuticos que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención. En una realización preferente, los agentes farmacéuticos incluyen soluciones de anticuerpos y anticuerpos inmovilizados; sin embargo, no están limitados a los mismos. Cuando los agentes farmacéuticos están en forma de solución de anticuerpos, el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención está disuelto en un disolvente adecuado. Los expertos en la técnica pueden seleccionar disolventes adecuados para disolver el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, tal como agua, suero fisiológico, tampón de fosfato, tampón de Tris, etc. La anterior solución de anticuerpos puede comprender, además de un anticuerpo dado a conocer o de la presente invención, un tampón, un estabilizante proteínico, un conservante, un agente de bloqueo, un tensioactivo, un solubilizante o similar, según sea necesario.

Quando el agente farmacéutico es un anticuerpo inmovilizado, el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención está contenido en un vehículo adecuado. Ejemplos de vehículos incluyen microplacas, perlas (perlas magnéticas, perlas de sefarosa, etc.), membranas de nitrocelulosa y similares; sin embargo, no están limitados a las mismas. Los expertos en la técnica pueden seleccionar vehículos adecuados para inmovilizar los anticuerpos dados a conocer o de la presente invención.

Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención pueden ser unidos a vehículos usando métodos conocidos. Los anticuerpos o fragmentos de unión a antígenos dados a conocer o de la presente invención comprendidos en los agentes farmacéuticos pueden ser adecuadamente marcados con una marca enzimática, una marca radiactiva, una marca fluorescente, una marca por tinción, una marca quimioluminiscente, etc.

Los equipos de reactivos para ser usados en los métodos anteriormente mencionados de medición de oligómeros de beta A, o métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer incluyen equipos de reactivos que comprenden agentes farmacéuticos que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención. Ejemplos preferentes de agentes farmacéuticos que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención han sido mencionados anteriormente. Los equipos de reactivos pueden comprender un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención en forma de polvo liofilizado. En este caso, los usuarios del equipo de reactivos disuelven el polvo liofilizado del anticuerpo o fragmento de unión a antígenos con un disolvente adecuado. Los equipos de reactivos pueden comprender tan disolvente para disolver el anticuerpo o fragmento de unión a antígenos. Los equipos de reactivos comprenden, además, una solución de dilución para diluir las soluciones de anticuerpos anteriormente mencionadas.

Los equipos de reactivos pueden comprender, además de un agente farmacéutico que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígenos dado a conocer o de la presente invención, un reactivo, tal como un agente de bloqueo, un reactivo cromógeno, un sustrato cromógeno, una solución de terminación de reacciones, una solución de lavado, un tampón, un anticuerpo primario, un anticuerpo secundario o similares, según sea necesario. Los expertos en la técnica pueden seleccionar un reactivo adecuado dependiendo del método de medición del oligómero de beta A. Por ejemplo, un equipo de reactivos ELISA de tipo sándwich que comprenda una microplaca en la que se inmovilice el anticuerpo puede comprender, además, un anticuerpo anti beta A marcado, un sustrato cromógeno, una solución de terminación de reacciones, una solución de lavado, un sello de placa, etc. Además, en un equipo de reactivos ELISA de tipo sándwich que comprenda una solución de anticuerpos puede comprender, además, una microplaca en la que se inmoviliza un anticuerpo anti beta A, un sustrato cromógeno, una solución de terminación de reacciones, una solución de lavado, un sello de placa, un anticuerpo secundario marcado (si el anticuerpo de la presente invención no está marcado), etc.

Los equipos de reactivos pueden comprender, además, una muestra estándar para preparar una curva de calibración del oligómero de beta A. La muestra estándar puede ser una solución que contiene una concentración conocida de oligómero de beta A. Los equipos de reactivos pueden comprender una solución de dilución para la disolución escalonada de la solución estándar. Alternativamente, puede incluirse polvo liofilizado de oligómeros de beta A y puede comprender un disolvente para disolver el polvo liofilizado. Además, los equipos de reactivos pueden comprender una solución de polvo liofilizado de un monómero de beta A, y el usuario del equipo de reactivos puede preparar una solución estándar de oligómeros de beta A incubando la solución de monómeros de beta A para polimerizar los monómeros de beta A.

Cuando los equipos de reactivos son para usarlos en métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer, pueden comprender una muestra (un tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, etc.) recogida de un individuo sano como control negativo, y una muestra recogida del cerebro de un paciente con EA como control positivo.

El equipo de reactivos puede incluir, además, otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y de usuario, incluyendo tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y documentos adjuntos que incluyan descripciones de uso (instrucciones, un CD-ROM, etc.). Los agentes farmacéuticos comprenden un equipo de reactivos pueden estar incluidos en un recipiente con una etiqueta. Tal recipiente incluye un frasco, un vial, un tubo de ensayo, un microtubo, etc.

### **Ejemplos**

En lo que sigue, la presente invención es descrita específicamente con referencia a los Ejemplos, pero no debe interpretarse que esté limitada a los mismos.

#### Métodos:

##### Preparación de antígenos

Se disolvió beta1-42 A sintética (Peptide Institute, Inc., Osaka) en agua desionizada destilada o en 10 mM de tampón de fosfato, y se incubó a 37 grados C durante 18 horas. A continuación, los péptidos fueron separados usando SDS-PAGE en gel de NuPAGE 4-12% Tris-glicina y, tras la visualización mediante tinción con CBB, solo se extrajo el tetrámero de beta1-42 A sin contaminación del monómero de beta1-42 A. El antígeno se preparó aplastando de forma fina el gel que contiene el tetrámero o extrayendo el tetrámero del gel.

##### Preparación de hibridomas productores de anticuerpo

Los ratones BALB/c fueron vacunados inyectando el antígeno preparado por el método anteriormente descrito en las almohadillas plantares o en las cavidades abdominal. A continuación, la vacunación de refuerzo se realizó seis veces. Se prepararon hibridomas a partir de células de nodos linfáticos inguinales o células del bazo mediante fusión con células Sp2/0-Ag14 usando polietilenglicol 1500.

#### 5 Evaluación ELISA (evaluación primaria)

Los sobrenadantes del cultivo en hibridoma fueron añadidos a placas ELISA inmovilizadas con oligómeros de beta A y se los hizo reaccionar. Se llevó a cabo el desarrollo de color usando solución de TMB después con la reacción con anticuerpo de IgG antirratón conjugado con HRP. Los oligómeros de beta A usados en este método son beta1-40 A (forma de HCl) después de una incubación de una hora o los antígenos anteriormente descritos extraídos del tetrámero de beta1-42 A.

#### 10 Análisis de transferencia en puntos (evaluación secundaria)

Se llevó a cabo un análisis de transferencia en puntos para hibridomas que dieron resultado positivo en la evaluación primaria. En este análisis se inmovilizaron y se usaron 0,1 micro g/punto de tres tipos de beta A —beta1-40 A sintetizada (forma de TFA) como monómero de beta A, beta1-40 A sintetizada (forma de HCl) después de una incubación de 1 hora como oligómero de beta A, y beta1-42 A sintetizada— sobre una membrana de nitrocelulosa. La membrana fue bloqueada con tampón de Tris que contenía un 5% de leche baja en grasa, y un 0,05% de Tween-20 y se efectuó una reacción con sobrenadantes del cultivo en hibridoma y se realizó la detección con un equipo de quimioluminiscencia (ECL) después de la reacción con anticuerpo de IgG antirratón conjugado con HRP.

#### 20 Isotipificación de anticuerpos

La isotipificación de inmunoglobulinas purificadas se llevó a cabo usando un equipo de prueba de isotipificación de anticuerpos monoclonales murinos Serotec (Oxford, Reino Unido).

#### Identificación de las secuencias de anticuerpos

Los ARN procedentes de hibridomas ( $1 \times 10^6$  células) producidos por el método descrito anteriormente fueron purificados usando el FastPure RNA Kit (TaKaRa, Japón). Usando los ARN como plantillas, se sintetizaron ADNc usando el 5' RACE System (Invitrogen, EE. UU.) y cebadores específicos a las cadenas H o las cadenas L de anticuerpos que son producidos de cada uno de los hibridomas. A continuación, se muestran secuencias de cebadores laterales 3' que se usaron para las síntesis de ADNc.

mIGC1Rv, (G1) de la cadena H: AAGGCTTACAACCACAATCCCT (SEQ ID NO: 707)

mIGC2aRv, (G2a) de la cadena H: TGCTGGGCATTTGCATGGA (SEQ ID NO: 708)

30 mIGC2bRv, (G2b) de la cadena H: TGGGCATTTGTGACACTCC (SEQ ID NO: 709)

mIGC3Rv, (G3) de la cadena H: ACTGGGCTTGGGTATTCTAGG (SEQ ID NO: 710)

mIKCNRv1, (kappa) de la cadena L: GTCCAAGTTCAGGACGCCATTTTGTGCTT (SEQ ID NO: 711)

mILCNRv1, (lambda) de la cadena L: TCCACAGTGTGACCTTCATGAGTGACC (SEQ ID NO: 712)

Además, usando los ADNc, las regiones VH y VL fueron amplificadas por el método de la PCR. A continuación, se muestran secuencias de cebadores laterales 3' específicas a las cadenas H o las cadenas L usadas para la PCR.

35 mIGCNRv, de la cadena H: ACAGGGATCCAGAGTTCCA (SEQ ID NO: 713)

mIKCNRv2, (kappa) de la cadena L: TAACTGCTCACTGGATGG (SEQ ID NO: 714)

mILCNRv2, (lambda) de la cadena L: AGTGTGGCCTTGTTAGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 715)

40 Las síntesis de ADNc y la PCR se llevaron a cabo según el manual adjunto al producto, y los cebadores fijados al producto (AAP: GGCCACGCGTCTGACTAGTACGGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 716), AUAP: GGCCACGCGTCTGACTAGTAC (SEQ ID NO: 717)) fueron usados como cebadores laterales 5'. Además, para la PCR se usó ADN polimerasa Taq High Fidelity (Invitrogen, EE. UU.).

45 Los fragmentos de las regiones VH y VL amplificados por PCR se ligaron con un vector lineal (pGEMTM-T Easy Vector (Promega, EE. UU.)) durante una hora y se transformaron en la cepa de DH5 alfa de *E. coli*. Las colonias formadas fueron cultivadas durante la noche en un medio líquido de selección, y los plásmidos fueron purificados usando el High Purity Plasmid Miniprep System (MARIGEN BIOSCIENCES, EE. UU.). Las secuencias de anticuerpos fueron determinadas mediante análisis de secuencias de genes usando el BigDye Terminator V3.1 Cycle Sequence Kit (Applied Biosystems) y el analizador de ADN 3730xl (Applied Biosystems). Para el análisis de secuencias se usaron los dos cebadores descritos a continuación:

SP6: CGCCAGGGTTTTCCAGTCACGAC (SEQ ID NO: 718)

M13Rv: TCACACAGGAAACAGCTATGAC (SEQ ID NO: 719)

#### Anticuerpos de control

5 Se usó el anticuerpo 6E10 anti beta A como anticuerpo de control para compararlo con los anticuerpos de la presente invención. El anticuerpo 6E10 anti beta A (Covance Immuno-Technologies, Dedham, Massachusetts) es un anticuerpo monoclonal murino que reconoce una secuencia en una beta1-16 A como epítipo, y no tiene ninguna selectividad contra el oligómero de beta A (se une al monómero de beta A).

#### ELISA competitivo

10 Se prepararon antígenos de oligómero de beta A diluyendo beta1-40 A sintética (forma de HCl) a 0,1 mg/ml con PBS e incubando a 37 grados C durante una hora. Se preparó monómero de beta A diluyendo beta1-40 A sintética (forma de TFA) a 0,1 mg/ml con PBS. En primer lugar, se inmovilizaron 400 ng/pocillo de oligómero de beta A en una inmunoplaaca de 96 pocillos, y la placa fue bloqueada con BSA. A continuación, anticuerpos de la presente invención o un anticuerpo anti-beta A de control (6E10) se mezclaron cada uno con monómero de beta A u oligómero de beta A diluido en serie en un intervalo de 100 pg/ml a 100 micro g/ml y fueron incubados durante dos horas; a  
15 continuación, cada mezcla fue añadida a una inmunoplaaca de 96 pocillos e incubada a temperatura ambiente durante diez minutos. La capacidad de unión de cada anticuerpo al oligómero de beta A inmovilizado fue detectada haciéndolo reaccionar con anticuerpo de IgG antirratón conjugado con HRP y visualizada midiendo la absorbancia a 450 nm usando solución de TMB. En el presente método, se compararon como sustancia competitiva dos tipos de  
20 beta1-40 A (monómero de beta1-40 A y oligómero de beta1-40 A), que tienen la misma secuencia, pero tienen estructura y caracteres de polimerización diferentes debido a su estructura. En consecuencia, el método puede comparar la diferencia de unión de los anticuerpos de forma derivada únicamente de la existencia de la polimerización de la beta1-40 A y, así, se pueden obtener resultados sumamente fiables.

#### Análisis de afinidad hacia el oligómero de beta A

25 El análisis se llevó a cabo mediante resonancia plasmónica de superficie (SPR) usando Biacore 3000 (GE Healthcare Sciences). Se inmovilizó oligómero de beta A en un chip de detección (CM5) como ligando, y se usaron como analito, llevándose a cabo un análisis de cinética. El análisis se llevó a cabo en anticuerpos del analito a las cinco concentraciones siguientes: 1,25, 2,50, 5,00, 10,00 y 20,00 micro g/ml, y la constante de la tasa de asociación (ka), la constante de la tasa de disociación (kd) y la constante de disociación (KD) se calcularon usando el soporte lógico BiaEvaluation. El oligómero de beta A usado en el análisis se preparó diluyendo beta1-40 A sintética (forma de HCl) a 0,1 mg/ml con PBS e incubando a 37 grados C durante una hora.  
30

#### Ensayo de neurotoxicidad inducida por la beta A

35 Se recubrieron con células de neuroblastoma humano (células SH-SY5Y) placas de 24 pocillos a una densidad de 150.000 células/pocillo, y se cultivaron durante 24 horas en DMEM que contenía un 10% FBS. A continuación, el medio fue sustituido por un medio carente de suero que contenía 12,5 micro M de beta1-42 A en presencia o ausencia de anticuerpos, y las células se cultivaron otras 24 horas. Para determinar la citotoxicidad inducida por la beta1-42 A, se determinó el contenido de LDH liberado en el medio proveniente de células muertas usando el equipo de reactivos CytoTox96 (fabricado por Promega).

#### Actividad de supresión de la formación de fibrillas de beta amiloide A

40 Se incubó una solución de beta1-42 A diluida a 12,5 micro M con un medio de cultivo celular en presencia o ausencia de anticuerpos de la presente invención a 37 grados C durante 24 horas. A continuación, las soluciones fueron mezcladas con una solución de tioflavina T (ThT) (5 micro M de ThT, 50 mM de glicina-NaOH, pH8,5). La intensidad de la fluorescencia de la ThT, que está correlacionada con el contenido de fibrillas de beta amiloide A, se determinó usando un espectrofotómetro de fluorescencia (RF-5300PC Shimadzu Co., Kioto, Japón). Las longitudes de onda de excitación y emisión se fijaron a 446 nm y 490 nm, respectivamente. La intensidad de la fluorescencia se midió inmediatamente después de que se preparara la mezcla.  
45

#### Inmunotransferencia

50 Se usaron homogenatos cerebrales de ratones Tg2576 o de la forma natural para el ensayo de unión a APP. Los homogenatos fueron sometidos a electroforesis en gel de NuPAGE 4-12% Tris-glicina y transferidos a una membrana de PVDF. Se hizo reaccionar a la membrana con cada anticuerpo después de bloquear con reactivo de bloqueo de PVDF (TOYOBO). La capacidad de unión fue detectada por medio de un anticuerpo de IgG antirratón conjugado con HRP y un reactivo quimioluminiscente (Immobilon Western, Millipore).

#### Resultado:

#### Selección de anticuerpos anti oligómero de beta A

Se vacunó a 67 ratones con antígeno de tetrámero de beta A y se aislaron el nodo linfático inguinal o el bazo de cada ratón. Las células derivadas de cada órgano fueron fusionadas con mieloma (Sp2/O-Ag14) y distribuidas en siete placas de 96 pocillos por placa por ratón y cultivadas. Se seleccionaron hibridomas que producían los anticuerpos de interés añadiendo sobrenadante de cultivo de la placa de 96 pocillos sobre placas ELISA inmovilizado con oligómero de beta A, y haciéndolos reaccionar para su análisis. Como resultado, se seleccionaron 45 células positivas de 45.024 pocillos ((67 ratones) × (7 placas) × (96 pocillos)).

La selección ELISA anteriormente descrita también selecciona anticuerpos que no se unen específicamente al oligómero de beta A (anticuerpos que se unen a la placa ELISA que no son el oligómero de beta A). Llevando a cabo un análisis de transferencia en puntos, estos anticuerpos no específicos pueden ser excluidos. En consecuencia, se llevaron a cabo análisis de transferencia en puntos usando células ELISA positivas. Para el análisis de transferencia en puntos, se vieron dos tipos de oligómero y de monómero de beta A y se excluyeron los anticuerpos no específicos (los anticuerpos que no se unen al oligómero visto de beta A fueron excluidos), y se confirmó también la especificidad contra el oligómero de beta A (ausencia de unión al monómero de beta A). Como resultado, se seleccionaron 33 anticuerpos positivos entre 45 células ELISA positivas (Fig. 1).

#### 15 Identificación de secuencias de anticuerpos

Las secuencias de las regiones variables fueron analizadas mediante el método anteriormente mencionado para los 33 anticuerpos (es decir, del AL-201 al AL-233) seleccionados por el anterior análisis de transferencia en puntos. En consecuencia, se obtuvieron las siguientes secuencias de nucleótidos de las regiones que comprendían las CDR1, CDR2 de la VH:

20 SEQ ID NO: 1 (AL-201), SEQ ID NO: 17 (AL-202), SEQ ID NO: 33 (AL-203), SEQ ID NO: 49 (AL-204), SEQ ID NO: 65 (AL-205), SEQ ID NO: 81 (AL-206), SEQ ID NO: 97 (AL-207), SEQ ID NO: 113 (AL-208), SEQ ID NO: 129 (AL-209), SEQ ID NO: 145 (AL-210), SEQ ID NO: 161 (AL-211), SEQ ID NO: 177 (AL-212), SEQ ID NO: 193 (AL-213), SEQ ID NO: 209 (AL-214), SEQ ID NO: 225 (AL-215), SEQ ID NO: 241 (AL-216), SEQ ID NO: 257 (AL-217), SEQ ID NO: 273 (AL-218), SEQ ID NO: 289 (AL-219), SEQ ID NO: 305 (AL-220), SEQ ID NO: 321 (AL-221), SEQ ID NO: 337 (AL-222), SEQ ID NO: 353 (AL-223), SEQ ID NO: 369 (AL-224), SEQ ID NO: 385 (AL-225), SEQ ID NO: 401 (AL-226), SEQ ID NO: 417 (AL-227), SEQ ID NO: 433 (AL-228), SEQ ID NO: 449 (AL-229), SEQ ID NO: 465 (AL-230), SEQ ID NO: 481 (AL-231), SEQ ID NO: 497 (AL-232) y SEQ ID NO: 513 (AL-233). De la anterior secuencia de nucleótidos, se obtuvieron las siguientes secuencias de aminoácidos:

30 SEQ ID NO: 2 (AL-201), SEQ ID NO: 18 (AL-202), SEQ ID NO: 34 (AL-203), SEQ ID NO: 50 (AL-204), SEQ ID NO: 66 (AL-205), SEQ ID NO: 82 (AL-206), SEQ ID NO: 98 (AL-207), SEQ ID NO: 114 (AL-208), SEQ ID NO: 130 (AL-209), SEQ ID NO: 146 (AL-210), SEQ ID NO: 162 (AL-211), SEQ ID NO: 178 (AL-212), SEQ ID NO: 194 (AL-213), SEQ ID NO: 210 (AL-214), SEQ ID NO: 226 (AL-215), SEQ ID NO: 242 (AL-216), SEQ ID NO: 258 (AL-217), SEQ ID NO: 274 (AL-218), SEQ ID NO: 290 (AL-219), SEQ ID NO: 306 (AL-220), SEQ ID NO: 322 (AL-221), SEQ ID NO: 338 (AL-222), SEQ ID NO: 354 (AL-223), SEQ ID NO: 370 (AL-224), SEQ ID NO: 386 (AL-225), SEQ ID NO: 402 (AL-226), SEQ ID NO: 418 (AL-227), SEQ ID NO: 434 (AL-228), SEQ ID NO: 450 (AL-229), SEQ ID NO: 466 (AL-230), SEQ ID NO: 482 (AL-231), SEQ ID NO: 498 (AL-232) y SEQ ID NO: 514 (AL-233).

Además, se obtuvieron las siguientes secuencias de nucleótidos de las regiones que comprendían las CDR1, CDR2 de la VL:

40 SEQ ID NO: 3 (AL-201), SEQ ID NO: 19 (AL-202), SEQ ID NO: 35 (AL-203), SEQ ID NO: 51 (AL-204), SEQ ID NO: 67 (AL-205), SEQ ID NO: 83 (AL-206), SEQ ID NO: 99 (AL-207), SEQ ID NO: 115 (AL-208), SEQ ID NO: 131 (AL-209), SEQ ID NO: 147 (AL-210), SEQ ID NO: 163 (AL-211), SEQ ID NO: 179 (AL-212), SEQ ID NO: 195 (AL-213), SEQ ID NO: 211 (AL-214), SEQ ID NO: 227 (AL-215), SEQ ID NO: 243 (AL-216), SEQ ID NO: 259 (AL-217), SEQ ID NO: 275 (AL-218), SEQ ID NO: 291 (AL-219), SEQ ID NO: 307 (AL-220), SEQ ID NO: 323 (AL-221), SEQ ID NO: 339 (AL-222), SEQ ID NO: 355 (AL-223), SEQ ID NO: 371 (AL-224), SEQ ID NO: 387 (AL-225), SEQ ID NO: 403 (AL-226), SEQ ID NO: 419 (AL-227), SEQ ID NO: 435 (AL-228), SEQ ID NO: 451 (AL-229), SEQ ID NO: 467 (AL-230), SEQ ID NO: 483 (AL-231), SEQ ID NO: 499 (AL-232) y SEQ ID NO: 515 (AL-233). De la anterior secuencia de nucleótidos, se obtuvieron las siguientes secuencias de aminoácidos:

50 SEQ ID NO: 4 (AL-201), SEQ ID NO: 20 (AL-202), SEQ ID NO: 36 (AL-203), SEQ ID NO: 52 (AL-204), SEQ ID NO: 68 (AL-205), SEQ ID NO: 84 (AL-206), SEQ ID NO: 100 (AL-207), SEQ ID NO: 116 (AL-208), SEQ ID NO: 132 (AL-209), SEQ ID NO: 148 (AL-210), SEQ ID NO: 164 (AL-211), SEQ ID NO: 180 (AL-212), SEQ ID NO: 196 (AL-213), SEQ ID NO: 212 (AL-214), SEQ ID NO: 228 (AL-215), SEQ ID NO: 244 (AL-216), SEQ ID NO: 260 (AL-217), SEQ ID NO: 276 (AL-218), SEQ ID NO: 292 (AL-219), SEQ ID NO: 308 (AL-220), SEQ ID NO: 324 (AL-221), SEQ ID NO: 340 (AL-222), SEQ ID NO: 356 (AL-223), SEQ ID NO: 372 (AL-224), SEQ ID NO: 388 (AL-225), SEQ ID NO: 404 (AL-226), SEQ ID NO: 420 (AL-227), SEQ ID NO: 436 (AL-228), SEQ ID NO: 452 (AL-229), SEQ ID NO: 468 (AL-230), SEQ ID NO: 484 (AL-231), SEQ ID NO: 500 (AL-232) y SEQ ID NO: 516 (AL-233).

Las secuencias de las CDR se determinaron a partir de las secuencias de aminoácidos, en función de la definición de Kabat (Kabat, Elvin A., Sequences of proteins of immunological interest 5ª ed., National Institutes of Health, 1991). La Tabla 1 muestra las secuencias de las CDR de los anticuerpos. En la Tabla 1, "Nombre" muestra el

## ES 2 641 612 T3

nombre de cada anticuerpo, "clase" muestra la subclase de IgG de cada anticuerpo, "cadena" muestra si la cadena es una cadena H o L, y "(an)" significa "ácido nucleico". La cadena L del AL-233 fue una cadena lambda, mientras que la de los demás anticuerpos fue una cadena kappa.

Tabla 1

ES 2 641 612 T3

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (an)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (an)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (an)
AL-201	2b	H	SYWMH	6	5	EINPSNGRTNYNEKFKS	8	7	GGYRHGVFAY	10	9
		L	KASQSVSNDVA	12	11	YASNRYT	14	13	QQDYSSPT	16	15
AL-202	2a	H	SYGMS	22	21	TISGGGSYTYYPDSVKG	24	23	PLYRHHGVFAY	26	25
		L	RASKSISKYLA	28	27	S6STLOS	30	29	QQHNEYPT	32	31
AL-203	1	H	DYYMY	38	37	TISDGGSYTYYPDSVKG	40	39	AKYYRYDGGGAYAMDY	42	41
		L	KSSQSVLYSSNQKNYLA	44	43	WASTRES	46	45	HQYLSSTY	48	47
AL-204	1	H	DYYMY	54	53	TISDGGSYTYYPDSVKG	56	55	AKYYRYDGGGAYAMDY	58	57
		L	KSSQSVLYSSNQKNYLA	60	59	WASTRES	62	61	HQYLSSTY	64	63
AL-205	2a	H	NYWMN	70	69	EIRLKSNNYATHYAESVKG	72	71	GTRVWLRREAWFAY	74	73
		L	RASEVDNYGISFMN	76	75	AASNGGS	78	77	QGSKEVPWT	80	79
AL-206	2b	H	SDYAWN	86	85	YISYSGTTRYNPSLKS	88	87	YGSSYYWYFDV	90	89
		L	TASSSVSSSYLH	92	91	STSNLAS	94	93	HQYHRSPT	96	95
AL-207	2b	H	TSGMGVG	102	101	HIWDDDEYYNPSLKS	104	103	RAIHYYGYDAMDY	106	105
		L	TASSSVSSSYLH	108	107	STSNLAS	110	109	HQYHRSPT	112	111
AL-208	2b	H	SYWMH	118	117	EINPSNGRTNYNEKFKS	120	119	GGYRHGVFAY	122	121
		L	TASSSVSSSYLH	124	123	STSNLAS	126	125	HQYHRSPT	128	127
AL-209	2a	H	TSGMGVS	134	133	HIWDDDKRYNPSLKS	136	135	YAKGFAY	138	137
		L	KASQDINKYIA	140	139	YTSTLQP	142	141	LOYDNLYT	144	143
AL-210	2a	H	TSGMGVS	150	149	HIWDDDKRYNPSLKS	152	151	RGDFDY	154	153
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	156	155	KVSNRFS	158	157	SGSTHVPT	160	159
AL-211	2b	H	TSGMGVG	166	165	HIWDDDKYYNPSLKS	168	167	RSLSRDYFDY	170	169
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	172	171	KVSNRFS	174	173	SGSTHVPLT	176	175
AL-212	2b	H	TSGMGVG	182	181	HIWDDDKYYNPSLKS	184	183	STMITTFAY	186	185
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	188	187	KVSNRFS	190	189	SGSTHVPLT	192	191
AL-213	2b	H	SYGVH	198	197	VIWRGGSTDYNAAFMS	200	199	NRYERGGYAMDY	202	201
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	204	203	KVSNRFS	206	205	FGSHVPLT	208	207
AL-214	2b	H	SYGVH	214	213	VIWRGGSTDYNAAFMS	216	215	NRYERGGYAMDY	218	217
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	220	219	KVSNRFS	222	221	FGSHVPLT	224	223
AL-215	2a	H	TSGMGVS	230	229	HIWDDDKRYNPSLKS	232	231	YGNFAY	234	233
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	236	235	KVSNRFS	238	237	FGSHVPLT	240	239
AL-216	2b	H	SYWMH	246	245	EINPSNGRTNYNEKFKS	248	247	EHYYGYGAY	250	249
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	252	251	KVSNRFS	254	253	FGSHVPLT	256	255
AL-217	1	H	TSGMGVS	262	261	HIWDDDKRYNPSLKS	264	263	RGPSYYRYRDYFDY	266	265
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	268	267	KVSNRFS	270	269	FGSHVPLT	272	271
AL-218	2b	H	TSGMGVG	278	277	HIWDDDKYYNPSLKS	280	279	RALYGYDAMDY	282	281
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	284	283	KVSNRFS	286	285	FGSHVPLT	288	287
AL-219	2b	H	TSGMGVS	294	293	HIWDDDKRYNPSLKS	296	295	YRSGFAY	298	297
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	300	299	KVSNRFS	302	301	FGSHVPLT	304	303
AL-220	2b	H	SYWMH	310	309	EINPSNGRTNYNEKFKS	312	311	EHYYGYGAY	314	313
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	316	315	KVSNRFS	318	317	FGSHVPT	320	319
AL-221	2b	H	TSGMGVG	326	325	HIWDDDKYYNPSLKS	328	327	RSLSRDYFDY	330	329
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	332	331	KVSNRFS	334	333	FGSHVPLT	336	335
AL-222	2b	H	TAGMGVG	342	341	HIWDDDKYYNPSLKS	344	343	RGLYYGNYDAMDY	346	345
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	348	347	KVSTRFS	350	349	FGSRVPLT	352	351
AL-223	2a	H	TSGMGVG	358	357	HIWDDDKYYNPSLKS	360	359	RALITTRDYFDY	362	361
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	364	363	KVSNRFS	366	365	FGSHVPLT	368	367
AL-224	2a	H	SFGMH	374	373	YISGGSSTIYYADTVKG	376	375	YGNYAMDY	378	377
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	380	379	KVSNRFS	382	381	FGSHVPT	384	383
AL-225	2a	H	TSGMGVG	390	389	HIWDDDKYYNPSLKS	392	391	RGLIRQDYFDY	394	393
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	396	395	KVSNRFS	398	397	FGSHVPLT	400	399
AL-226	2b	H	TSGMGVS	406	405	HIWDDDKRYNPSLKS	408	407	GDYRYDGAY	410	409
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	412	411	KVSNRFS	414	413	SGSTHVPLT	416	415
AL-227	2a	H	TSGMGVS	422	421	HIWDDDKRYNPSLKS	424	423	CYNGYAMDY	426	425
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	428	427	KVSNRFS	430	429	SGSTHVPLT	432	431
AL-228	2a	H	TSGMGVG	438	437	HIWDDDKYYNPSLKS	440	439	RALLRLOGDYFDY	442	441
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	444	443	KVSNRFS	446	445	FGSHVPLT	448	447
AL-229	2b	H	TSGMGVS	454	453	HIWDDDKRYNPSLKS	456	455	RGDFDY	458	457
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	460	459	KVSNRFS	462	461	SGSTHVPT	464	463
AL-230	2b	H	TSGMGVS	470	469	HIWDDDKRYNPSLKS	472	471	YYYGLY	474	473
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	476	475	KVSNRFS	478	477	FGSHVPLT	480	479
AL-231	2a	H	TSGMGVG	486	485	HIWDDDKYYNPSLKS	488	487	RALNWDVFDY	490	489
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	492	491	KVSNRFS	494	493	FGSHVPLT	496	495
AL-232	3	H	TSGMGVG	502	501	HIWDDDKYYNPSLKS	504	503	RALYDYDAMDY	506	505
		L	RSSQSLVHSNGNTYLE	508	507	KVSNRFS	510	509	FGSHVPLT	512	511
AL-233	2b λ	H	SGYSWH	518	517	YIHYSGSTNYNPSLKS	520	519	RGYDGYSSWFAY	522	521
		L	RSSTGAVTTSNYAN	524	523	GTNNRAP	526	525	ALWYSNHVW	528	527



Algunas de las secuencias VH y VL obtenidas contenían péptidos señal o carecían de secuencias N-terminal o C-terminal. Si las secuencias faltan, son suplementadas. Así, las secuencias de VH and VL sin secuencias señal se determinaron en función de la homología con secuencias de anticuerpos documentadas previamente.

5 En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de aminoácidos de VH, excluyendo los péptidos señal, de cada anticuerpo:

10 SEQ ID NO: 530 (AL-201), SEQ ID NO: 534 (AL-202), SEQ ID NO: 538 (AL-203), SEQ ID NO: 542 (AL-204), SEQ ID NO: 546 (AL-205), SEQ ID NO: 550 (AL-206), SEQ ID NO: 554 (AL-207), SEQ ID NO: 558 (AL-208). SEQ ID NO: 562 (AL-209), SEQ ID NO: 566 (AL-210), SEQ ID NO: 570 (AL-211), SEQ ID NO: 574 (AL-212), SEQ ID NO: 578 (AL-213), SEQ ID NO: 582 (AL-214), SEQ ID NO: 586 (AL-215), SEQ ID NO: 590 (AL-216). SEQ ID NO: 594 (AL-217 de la presente invención). SEQ ID NO: 598 (AL-218), SEQ ID NO: 602 (AL-219), SEQ ID NO: 606 (AL-220), SEQ ID NO: 610 (AL-221), SEQ ID NO: 614 (AL-222), SEQ ID NO: 618 (AL-223), SEQ ID NO: 622 (AL-224), SEQ ID NO: 626 (AL-225), SEQ ID NO: 630 (AL-226), SEQ ID NO: 634 (AL-227), SEQ ID NO: 638 (AL-228). SEQ ID NO: 642 (AL-229), SEQ ID NO: 646 (AL-230), SEQ ID NO: 650 (AL-231), SEQ ID NO: 654 (AL-232) y SEQ ID NO: 658 (AL-233). En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de nucleótidos correspondientes a las anteriores secuencias de aminoácidos:

15 SEQ ID NO: 529 (AL-201), SEQ ID NO: 533 (AL-202), SEQ ID NO: 537 (AL-203), SEQ ID NO: 541 (AL-204), SEQ ID NO: 545 (AL-205), SEQ ID NO: 549 (AL-206), SEQ ID NO: 553 (AL-207), SEQ ID NO: 557 (AL-208), SEQ ID NO: 561 (AL-209), SEQ ID NO: 565 (AL-210), SEQ ID NO: 569 (AL-211), SEQ ID NO: 573 (AL-212), SEQ ID NO: 577 (AL-213), SEQ ID NO: 581 (AL-214), SEQ ID NO: 585 (AL-215), SEQ ID NO: 589 (AL-216), SEQ ID NO: 593 (AL-217), SEQ ID NO: 597 (AL-218), SEQ ID NO: 601 (AL-219), SEQ ID NO: 605 (AL-220), SEQ ID NO: 609 (AL-221), SEQ ID NO: 613 (AL-222), SEQ ID NO: 617 (AL-223), SEQ ID NO: 621 (AL-224), SEQ ID NO: 625 (AL-225), SEQ ID NO: 629 (AL-226), SEQ ID NO: 633 (AL-227), SEQ ID NO: 637 (AL-228), SEQ ID NO: 641 (AL-229), SEQ ID NO: 645 (AL-230), SEQ ID NO: 649 (AL-231), SEQ ID NO: 653 (AL-232) y SEQ ID NO: 657 (AL-233).

20 En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de aminoácidos de VL, excluyendo los péptidos señal, de cada anticuerpo:

25 SEQ ID NO: 532 (AL-201). SEQ ID NO: 536 (AL-202), SEQ ID NO: 540 (AL-203), SEQ ID NO: 544 (AL-204), SEQ ID NO: 548 (AL-205), SEQ ID NO: 552 (AL-206), SEQ ID NO: 556 (AL-207), SEQ ID NO: 560 (AL-208). SEQ ID NO: 564 (AL-209), SEQ ID NO: 568 (AL-210), SEQ ID NO: 572 (AL-211), SEQ ID NO: 576 (AL-212), SEQ ID NO: 580 (AL-213), SEQ ID NO: 584 (AL-214), SEQ ID NO: 588 (AL-215), SEQ ID NO: 592 (AL-216). SEQ ID NO: 596 (AL-217 de la presente invención), SEQ ID NO: 600 (AL-218), SEQ ID NO: 604 (AL-219), SEQ ID NO: 608 (AL-220). SEQ ID NO: 612 (AL-221), SEQ ID NO: 616 (AL-222), SEQ ID NO: 620 (AL-223), SEQ ID NO: 624 (AL-224), SEQ ID NO: 628 (AL-225), SEQ ID NO: 632 (AL-226), SEQ ID NO: 636 (AL-227), SEQ ID NO: 640 (AL-228). SEQ ID NO: 644 (AL-229), SEQ ID NO: 648 (AL-230), SEQ ID NO: 652 (AL-231), SEQ ID NO: 656 (AL-232) y SEQ ID NO: 660 (AL-233). En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de nucleótidos correspondientes a las anteriores secuencias de aminoácidos:

30 SEQ ID NO: 531 (AL-201), SEQ ID NO: 535 (AL-202), SEQ ID NO: 539 (AL-203), SEQ ID NO: 543 (AL-204), SEQ ID NO: 547 (AL-205), SEQ ID NO: 551 (AL-206), SEQ ID NO: 555 (AL-207), SEQ ID NO: 559 (AL-208), SEQ ID NO: 563 (AL-209), SEQ ID NO: 567 (AL-210), SEQ ID NO: 571 (AL-211), SEQ ID NO: 575 (AL-212), SEQ ID NO: 579 (AL-213), SEQ ID NO: 583 (AL-214), SEQ ID NO: 587 (AL-215), SEQ ID NO: 591 (AL-216), SEQ ID NO: 595 (AL-217), SEQ ID NO: 599 (AL-218), SEQ ID NO: 603 (AL-219), SEQ ID NO: 607 (AL-220), SEQ ID NO: 611 (AL-221), SEQ ID NO: 615 (AL-222), SEQ ID NO: 619 (AL-223), SEQ ID NO: 623 (AL-224), SEQ ID NO: 627 (AL-225), SEQ ID NO: 631 (AL-226), SEQ ID NO: 635 (AL-227), SEQ ID NO: 639 (AL-228), SEQ ID NO: 643 (AL-229), SEQ ID NO: 647 (AL-230), SEQ ID NO: 651 (AL-231), SEQ ID NO: 655 (AL-232) y SEQ ID NO: 659 (AL-233).

35 En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de aminoácidos de los péptidos señal de la cadena H de cada anticuerpo:

40 SEQ ID NO: 662 (AL-213, AL-214), SEQ ID NO: 664 (AL-207), SEQ ID NO: 667 (AL-211, AL-212, AL-215, AL-218, AL-221, AL-222, AL-223, AL-225, AL-227, AL-228, AL-229, AL-231, AL-232), SEQ ID NO: 669 (AL-209), SEQ ID NO: 671 (AL-224), SEQ ID NO: 673 (AL-201, AL-208, AL-216, AL-220), SEQ ID NO: 675 (AL-202), SEQ ID NO: 677 (AL-203, AL-204), SEQ ID NO: 679 (AL-210, AL-217, AL-219, AL-226, AL-230), SEQ ID NO: 681 (AL-233), SEQ ID NO: 683 (AL-206) y SEQ ID NO: 685 (AL-205). En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de nucleótidos que codifican los péptidos señal de la cadena H de cada anticuerpo:

45 SEQ ID NO: 661 (AL-213, AL-214), SEQ ID NO: 663 (AL-207), SEQ ID NO: 665 (AL-215, AL-227, AL-229), SEQ ID NO: 666 (AL-211, AL-212, AL-218, AL-221, AL-222, AL-223, AL-225, AL-228, AL-231, AL-232), SEQ ID NO: 668 (AL-209), SEQ ID NO: 670 (AL-224), SEQ ID NO: 672 (AL-201, AL-208, AL-216, AL-220), SEQ ID NO: 674 (AL-202), SEQ ID NO: 676 (AL-203, AL-204), SEQ ID NO: 678 (AL-210, AL-217, AL-219, AL-226, AL-230), SEQ ID NO: 680 (AL-233), SEQ ID NO: 682 (AL-206) y SEQ ID NO: 684 (AL-205).

50 En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de aminoácidos de los péptidos señal de la cadena L de cada anticuerpo:

SEQ ID NO: 687 (AL-233), SEQ ID NO: 689 (AL-206, AL-207, AL-208), SEQ ID NO: 691 (AL-205), SEQ ID NO: 694 (AL-203, AL-204), SEQ ID NO: 696 (AL-228), SEQ ID NO: 698 (AL-222), SEQ ID NO: 700 (AL-210, AL-211, AL-212, AL-213, AL-214, AL-215, AL-216, AL-217, AL-218, AL-220, AL-221, AL-223, AL-224, AL-225, AL-226, AL-227, AL-229, AL-230, AL-231, AL-232), SEQ ID NO: 702 (AL-201), SEQ ID NO: 704 (AL-202) y SEQ ID NO: 706 (AL-209).

5 En la siguiente secuencia de números de ID se muestran las secuencias de nucleótidos que codifican los péptidos señal de la cadena L de cada anticuerpo:

SEQ ID NO: 686 (AL-233), SEQ ID NO: 688 (AL-206, AL-207, AL-208), SEQ ID NO: 690 (AL-205), SEQ ID NO: 692 (AL-204), SEQ ID NO: 693 (AL-203), SEQ ID NO: 695 (AL-228), SEQ ID NO: 697 (AL-222), SEQ ID NO: 699 (AL-210, AL-211, AL-212, AL-213, AL-214, AL-215, AL-216, AL-217, AL-218, AL-220, AL-221, AL-223, AL-224, AL-225, AL-226, AL-227, AL-229, AL-230, AL-231, AL-232), SEQ ID NO: 701 (AL-201), SEQ ID NO: 703 (AL-202) y SEQ ID NO: 705 (AL-209). No se determinó la secuencia de péptidos señal de la cadena L del AL-291. No se determinó una porción N-terminal de la secuencia de péptidos señal de la cadena L del AL-228.

10

#### Análisis ELISA competitivo

15 El análisis de transferencia en puntos es un método para analizar una reactividad contra un monómero o un oligómero de beta A inmovilizado en una membrana de nitrocelulosa. Sin embargo, las betas A se solubilizan en fluidos tales como el líquido intersticial, el fluido cerebral o la sangre. Entonces, el presente análisis se llevó a cabo para investigar la unión específica a oligómeros de beta A en soluciones y la diferencia de selectividad al monómero de beta A. El ELISA competitivo es un método para determinar la especificidad de un oligómero haciendo reaccionar preliminarmente con anticuerpos para ser medido y diluido en serie un monómero o un oligómero de beta A en soluciones, y llevando a cabo el ELISA añadiendo las soluciones a una placa inmovilizada con oligómero de beta A. Cuando un anticuerpo es un anticuerpo específico a los oligómeros de beta A, la reacción de ELISA disminuye de una forma dependiente de la concentración del oligómero de beta A en una solución a la que se hace reaccionar con oligómero de beta A, pero no disminuye en una solución a la que se hace reaccionar con monómero de beta A o disminuye cuando la concentración de beta A se vuelve mayor que la concentración de oligómeros. Se analizaron 19 anticuerpos y se obtuvo el resultado mostrado en la Fig. 2. Ocho anticuerpos (AL-213, 217, 220, 224, 225, 226, 229 y 233) presentaron especificidad de unión elevada incluso en la solución. Entretanto, los anticuerpos que reaccionan tanto con monómero como con oligómero de beta A (6E10), usados como control, presentaron una reactividad ELISA equivalente contra el monómero y el oligómero. En la Tabla 2 se muestran la  $CI_{50}$  y la selectividad del oligómero de beta A con respecto al monómero de beta A (monómero de beta A  $CI_{50}$ /oligómero de beta A  $CI_{50}$ ) calculadas por el ELISA competitivo.

15

20

25

30

Tabla 2

Nombre del anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nmol/L)		Selectividad (con respecto al monómero)
	monómero	oligómero	
AL-209	532	87	6,1
AL-210	1680	361	4,7
AL-213	2200	74	29,7
AL-215	1644	575	2,9
AL-217	>2200	4,48	>491
AL-218	1794	202	8,9
AL-219	999	199	5,0
AL-220	>2200	1958	>1,1
AL-221	49	56	0,9
AL-222	16	26	0,6
AL-223	269	74	3,6
AL-224	>2200	3,8	>579
AL-225	>2200	10,3	>214
AL-226	>2200	24,5	>90
AL-228	1073	56,5	19,0
AL-229	>2200	9,2	>239
AL-231	1652	561	2,9
AL-232	1524	248	6,1
AL-233	>2200	31	>71
Control (6E10)	6,84	7,58	0,9

Análisis de la afinidad hacia el oligómero de beta A

5 Para investigar la capacidad de unión de los anticuerpos de la presente invención al oligómero de beta A, se analizó su afinidad (véase Métodos). De ocho anticuerpos que presentan alta especificidad en el ELISA competitivo, se analizaron tres anticuerpos y se obtuvieron los resultados mostrados en la Fig. 3. En la tabla 3 se muestran la constante de la tasa de asociación (ka), la constante de la tasa de disociación (kd) y la constante de disociación (KD) calculadas.

10 Tabla 3

Nombre del anticuerpo	Ensayo de cinética (cinco dosis)		
	ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	kd (s <sup>-1</sup> )	KD=kd/ka (M)
AL-217	1,91 E+05	1,23E-03	6,44E-09
AL-224	2,85E+05	0,155	5,44E-07
AL-225	1,52E+05	0,0192	1,26E-07

Nombre del anticuerpo	Ensayo de cinética (cinco dosis)		
	ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	kd (s <sup>-1</sup> )	KD=kd/ka (M)
6E10	5,78E+04	1,68E-04	2,91E-09

Ensayo de capacidad de neutralización del antioligómero de beta A anticuerpos contra la citotoxicidad inducida por la beta A

5 Los oligómeros de beta A causan citotoxicidad a las células neuronales. Para evaluar si los presentes anticuerpos antioligómero de beta A neutralizan la citotoxicidad inducida por beta A, se llevó a cabo un ensayo *in vitro* usando células de neuroblastoma humano (células SH-SY5Y). Se examinaron tres tipos de anticuerpos de antioligómeros de beta A (AL-217, AL-224 y AL-225). Neutralizaron la citotoxicidad inducida por la beta A (Fig. 4). En cambio, el IgG no beta A, que fue usado como anticuerpo de control negativo, no neutralizó la citotoxicidad. En los gráficos, el valor del eje Y indica la tasa relativa de la citotoxicidad de solo la beta A (no del anticuerpo).

10 Ensayo de la capacidad de inhibición de los anticuerpos de antioligómeros de beta A contra la formación de fibrillas de beta A

15 Los monómeros de beta A forman fibrillas como resultado de la multimerización cuando son incubados en un tampón de pH neutro. Para evaluar si los presentes anticuerpos inhiben la formación de fibrillas, un anticuerpo y beta A fueron mezclados e incubados durante 24 horas, y la mezcla fue medida mediante fluorescencia de tioflavina-T, que refleja la cantidad de fibrillas. Se examinaron tres tipos de anticuerpos antioligómero de beta A (AL-217, AL-224 y AL-225). Inhibieron la formación de fibrillas de beta A en comparación con el IgG no beta A, que fue usado como anticuerpo de control negativo (Fig. 5). En el gráfico, los valores del eje Y indican la tasa relativa a la formación de fibrillas de solo la beta A (no del anticuerpo).

20 La inmunotransferencia para confirmar que los anticuerpos antioligómeros de beta A no se unen a la APP (proteína precursora amiloidea)

25 Es importante para evitar los efectos secundarios que los anticuerpos anti beta A no se unan a la APP, que es una proteína fisiológica expresa en un cuerpo sano. Se espera que los anticuerpos antioligómero de beta A no se unan a la APP, porque reconocen un dominio conformacional del oligómero de beta A que no se presenta en la APP. Por lo tanto, el presente inventor llevó a cabo una inmunotransferencia para evaluar si los presentes anticuerpos antioligómero de beta A no se unen a la APP. Se examinaron tres (AL-217, AL-224 y AL-225), y los resultados mostraron que no se unen a la APP (Fig. 6).

**Aplicabilidad industrial**

30 Se espera que los anticuerpos proporcionados por la presente invención contribuyan al establecimiento de métodos preventivos/terapéuticos selectivos a las moléculas responsables de evocar las afecciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer, y al establecimiento de marcadores de diagnóstico precoz para la enfermedad de Alzheimer.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> IMMUNAS PHARMA, INC.

5 <120> ANTICUERPOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A OLIGÓMEROS DE BETA A Y USO DE LOS MISMOS

<130> M7-A0901P

10 <150> US 61/282,549  
<151>26-02- 2010

<150> US 61/212,986  
<151> 17-04-2009

15 <160> 719

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1  
<211> 414  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 1  
atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccaactcccag 60  
gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120  
tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180  
ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctagca acggctcgtac taactacaat 240  
gagaagtcca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag acaagggtat 360  
25 aggcacgggg tttttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 414

30 <210> 2  
<211> 138  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 2  
Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp  
1 5 10 15  
  
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys  
20 25 30  
  
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45  
  
Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60  
  
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn  
65 70 75 80



ES 2 641 612 T3

<400> 5  
 agctactgga tgcac 15  
  
 <210> 6  
 5 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 6  
 Ser Tyr Trp Met His  
 10 1 5  
  
 <210> 7  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 15 <213> Mus musculus  
  
 <400> 7  
 gagattaatc ctagcaacgg tcgtactaac tacaatgaga agttcaagag c 51  
 20 <210> 8  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 25 <400> 8  
 Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
  
 Ser  
  
 <210> 9  
 <211> 30  
 30 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 9  
 caagggata ggcacggggt ttttgcttac 30  
 35  
 <210> 10  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 40  
 <400> 10  
 Gln Gly Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr  
 1 5 10  
  
 <210> 11  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 11  
 50 aaggccagtc agagtgtgag taatgatga get 33  
  
 <210> 12  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 55 <213> Mus musculus  
  
 <400> 12  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala  
 1 5 10  
 60 <210> 13

ES 2 641 612 T3

```

<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

5 <400> 13
tatgcatcca atcgctacac t      21

<210> 14
<211> 7
10 <212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 14
Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1          5

15 <210> 15
<211> 24
<212> DNA
<213> Mus musculus

20 <400> 15
cagcaggatt atagctctcc cacg      24

<210> 16
<211> 8
25 <212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 16
Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Thr
1          5

30 <210> 17
<211> 417
<212> DNA
35 <213> Mus musculus

<400> 17
atgaacttcg gactcagctt gattttcctt gccctcattt taaaagggtgt ccagtgtgag      60
gtgcagctgg tggagtctgg gggagactta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc      120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagc tatggcatgt cttggggttcg ccagactcca      180
gacaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtagtggtg gtagttacac ctactatcca      240
gacagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg      300
caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag acccctctac      360
tataggcacg gggtttttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca      417

40 <210> 18
<211> 139
<212> PRT
<213> Mus musculus

45 <400> 18

```



ES 2 641 612 T3

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

<210> 19

<211> 381

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 19

atgaggttcc aggttcaggt tctgggactc cttctgctct ggatattcagg tgcccagtggt 60

gatgtccaga taaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcttgaga aaccattact 120

attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggtatca agagaaacct 180

gggaaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 240

aggttcagtg gcagtgatc tggtagatc ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 300

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccgtggac gttcgggtgga 360

ggcaccaagc tggaaatcaa a 381

10

<210> 20

<211> 127

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 20

ES 2 641 612 T3

Met Arg Phe Gln Val Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Gln Cys Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala  
20 25 30

Ala Ser Pro Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser  
35 40 45

Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn  
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile 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 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn  
100 105 110

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
115 120 125

<210> 21  
<211> 15  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 21  
agctatggca tgtct 15

10 <210> 22  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 22  
Ser Tyr Gly Met Ser  
1 5

20 <210> 23  
<211> 51  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

25 <400> 23  
accattagta gtggtgtag ttacacctac tatccagaca ggtgaagg g 51

30 <210> 24  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 24  
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

35 <210> 25

ES 2 641 612 T3

<211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 25  
 cccctctact ataggcacgg ggttttgct tac 33

<210> 26  
 <211> 11  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 26  
**Pro Leu Tyr Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr**  
 1 5 10

15 <210> 27  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 27  
 agggcaagta agagcattag caaatattta gcc 33

25 <210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30 <400> 28  
**Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala**  
 1 5 10

35 <210> 29  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 29  
 tctggatcca cttgcaatc t 21

40 <210> 30  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

45 <400> 30  
**Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser**  
 1 5

50 <210> 31  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 31  
 caacagcata atgaataccc gtggacg 27

55 <210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

60 <400> 32  
**Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr**  
 1 5

ES 2 641 612 T3

<210> 33  
 <211> 432  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus

<400> 33  
 atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtgaa 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac ttccagtgcac tattacatgt attgggttcg ccagactccg 180  
 gaaaagaggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggt gtagttacac ctactatcca 240  
 gacagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg 300  
 caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agccaaatac 360  
 tataggtacg acggaggggg ggcctatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420  
 10 accgtctcct ca 432

<210> 34  
 <211> 144  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus

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

20 <210> 35  
 <211> 276  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 35

ES 2 641 612 T3

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa ctacttgccc 60  
 tggtagaccagc agaaaccagg gcagctctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 120  
 gaatctgggtg tccctgatcg cttcacaggc agtgggatctg ggacagattt tactcttacc 180  
 atcagcagtg tacaagctga agacctggca gtttattact gtcacatcaata cctctcctcg 240  
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 276

5 <210> 36  
 <211> 92  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

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

15 <210> 37  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 37  
 gactattaca tgtat 15

25 <210> 38  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30 <400> 38  
 Asp Tyr Tyr Met Tyr  
 1 5

35 <210> 39  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

40 <400> 39  
 accattagtg atggtgtag ttacacctac tatccagaca ggtgaagg g 51  
 <210> 40  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 40  
 Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 41  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 41  
 gccaaatact ataggtacga cggagggggg gcctatgcta tggactac 48

<210> 42  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 42  
 Ala Lys Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15

20 <210> 43  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 43  
 aagtccagtc aaagtgtttt atacagttca aatcagaaga actactggc c 51

30 <210> 44  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 44  
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
 1 5 10 15

35 Ala  
 <210> 45  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 45  
 tgggcatcca ctaggaatc t 21

45 <210> 46  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

50 <400> 46  
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5

<210> 47  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

```

<400> 47
catcaatacc tctcctcgta cacg      24

<210> 48
5 <211> 8
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

<400> 48
10 His Gln Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr
   1           5

<210> 49
<211> 432
<212> DNA
15 <213> Mus musculus

<400> 49
atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtgt ccagtgtgaa      60
gtgcaactgg tggagtctgg gggaggetta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc      120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtgac tattacatgt attgggttcg ccagactccg      180
gaaaagagggc tggagtgggt cgcaaccatt agtgatgggtg gtagttacac ctactatcca      240
gacagtgtga aggggcgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacaa cctgtacctg      300
caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtatt actgtgcaag agccaaatac      360
tataggtacg acggaggggg ggcctatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc      420
accgtctcct ca      432

20 <210> 50
   <211> 144
   <212> PRT
   <213> Mus musculus

25 <400> 50

```

ES 2 641 612 T3

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Ser Asp Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu  
 50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro  
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

Asn Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Gly Ala  
 115 120 125

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

<210> 51

<211> 276

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 51

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa ctactggcc 60

tgggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 120

gaatctgggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactettacc 180

atcagcagtg tacaagctga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 240

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 276

10

<210> 52

<211> 92

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 52

Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys  
 1 5 10 15

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu



ES 2 641 612 T3

20

25

30

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 35 40 45

Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val  
 50 55 60

Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser  
 65 70 75 80

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 85 90

5 <210> 53  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 53  
 gactattaca tgtat 15

<210> 54  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 54  
 Asp Tyr Tyr Met Tyr  
 1 5

20 <210> 55  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 55  
 accattagtg atggtgtag ttacacctac tatccagaca ggtgaagg g 51

30 <210> 56  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 56  
 Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

35 <210> 57  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

40 <400> 57  
 gccaaatact ataggtacga cggagggggg gcctatgcta tggactac 48

45 <210> 58  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 58  
 Ala Lys Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15

5 <210> 59  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 59  
 aagtccagtc aaagtgtttt atacagttca aatcagaaga actactggc c 51

15 <210> 60  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 60  
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu  
 1 5 10 15

Ala

20 <210> 61  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 61  
 tgggcatcca ctaggaatc t 21

30 <210> 62  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 62  
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5

40 <210> 63  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

45 <400> 63  
 catcaataacc tctcctcgta cacg 24

50 <210> 64  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

55 <400> 64  
 His Gln Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr  
 1 5

<210> 65  
 <211> 321  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 65

ES 2 641 612 T3

atgaaactct cctgtggttc ctctggattc actttcagta actactggat gaactgggtc 60  
 cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg gttgctgaaa ttagattgaa atctaataat 120  
 tatgcaacac attatgcgga gtctgtgaaa gggaggttca ccatctcaag agatgattcc 180  
 aaaagtagtg tctacctgca aatgaacaac ttaagagctg aagacactgg catttattac 240  
 tgtaccaggg ggaccagggg atggttacga cgtgaggctt ggtttgctta ctggggccaa 300  
 gggactctgg tcaactgtctc t 321

<210> 66

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 66

Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp  
 1 5 10 15

Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala  
 20 25 30

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser  
 35 40 45

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val  
 50 55 60

Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Cys Thr Arg Gly Thr Arg Val Trp Leu Arg Arg Glu Ala Trp Phe Ala  
 85 90 95

10

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 100 105

<210> 67

<211> 393

15 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 67

atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt 60

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 180

caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 240

gggggtccctg ccaggtttgg tggcagtgagg tctgggacag acttcagcct caacatccat 300

cctatggagg aagatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 393

20

<210> 68

<211> 131

<212> PRT

<213> Mus musculus

25

<400> 68

ES 2 641 612 T3

Met Glu Lys Asp Thr Leu 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 Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser  
 35 40 45

Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro  
 50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser  
 65 70 75 80

Gly Val Pro Ala Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser  
 85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 115 120 125

Glu Ile Lys  
 130

5 <210> 69  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 69  
 aactactgga tgaac 15

<210> 70  
 <211> 5

15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 70  
 Asn Tyr Trp Met Asn  
 1 5

20 <210> 71  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 71  
 gaaattagat tgaatctaa taattatgca acacattatg cggagtctgt gaaaggg 57

30 <210> 72  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 72

ES 2 641 612 T3

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser  
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 73  
 <211> 42  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 73  
 10 gggaccaggg tatggttacg acgtgaggct tggttgctt ac 42

<210> 74  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 74  
 15 Gly Thr Arg Val Trp Leu Arg Arg Glu Ala Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 75  
 20 <211> 45  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 75  
 25 agagccagcg aaagtgtga taattatggc attagttta tgaac 45

<210> 76  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 30 <213> Mus musculus

<400> 76  
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn  
 1 5 10 15

<210> 77  
 35 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 77  
 40 gctgcatcca accaaggatc c 21

<210> 78  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 78  
 Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser  
 1 5

<210> 79  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 79  
 55 cagcaaagta aggaggttcc gtggacg 27

<210> 80

ES 2 641 612 T3

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

5 <400> 80  
 Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr  
 1 5

<210> 81  
 <211> 414  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10

<400> 81  
 atgagagtgc tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggatcct gtccgatgtg 60  
 cagcttcagg agtcgggacc tggcctggtg aaacettctc agtctctgtc cctcgctgc 120  
 actgtcactg gctactcaat caccagtgat tatgcctgga actggatccg gcagtttcca 180  
 ggaaacaaac tggagtggct gggctacata agctacagtg gtaccactag gtacaacca 240  
 tctctcaaaa gtcgaatctc tactactcga gacacatcca agaaccagt cttcctgcag 300  
 ttgaattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtgcaatata cggtagtagc 360  
 tactactggt acttcgatgt ctggggcgca gggaccacgg tcaccgtctc ctca 414

15

<210> 82  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 82  
 Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile  
 1 5 10 15  
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro  
 20 25 30  
 Ser Gln Ser Leu Ser Leu Ala Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr  
 35 40 45  
 Ser Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Leu Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Arg Tyr Asn Pro  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
 85 90 95  
 Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Cys Ala Ile Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 115 120 125  
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 130 135

<210> 83

ES 2 641 612 T3

<211> 264  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 83  
 atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 60  
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 120  
 gctcgettca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 180  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcadc gttccccacc cacgttcggt 240  
 gctgggacca agctggagct gaaa 264

10 <210> 84  
 <211> 88  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 84  
 Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp  
 1 5 10 15  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr  
 20 25 30  
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45  
 Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala  
 50 55 60  
 Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe Gly  
 65 70 75 80  
 Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 85

15 <210> 85  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 85  
 agtgattatg cctggaac 18

25 <210> 86  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30 <400> 86  
 Ser Asp Tyr Ala Trp Asn  
 1 5

35 <210> 87  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 87  
 tacataagct acagtgttac cactaggtac aacctatctc tcaaaagt 48

ES 2 641 612 T3

<210> 88  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 88  
 Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 89  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 89  
 15 tacgtagta gctactactg gtacttcgat gtc 33  
 <210> 90  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 90  
 Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10  
 <210> 91  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 91  
 30 actgccagct caagtgaag ttccagttac ttgcac 36  
 <210> 92  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 92  
 Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His  
 1 5 10  
 <210> 93  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 93  
 45 agcacatcca acctggcttc t 21  
 <210> 94  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 94  
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser  
 55 1 5  
 <210> 95  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 95



ES 2 641 612 T3

caccagtatc atcgttcccc acccacg 27

<210> 96

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 96

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr

1 5

10

<210> 97

<211> 426

<212> DNA

<213> Mus musculus

15

<400> 97

atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgccccaa 60

gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120

tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180

ccttcagggga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga cgagtactat 240

aaccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata ccaccagaaa ccaggtattc 300

ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagagca 360

attcattact acggctacga tgctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 420

tcctca 426

<210> 98

20 <211> 142

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Glu Tyr Tyr  
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Thr Arg  
85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Ile His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Ala  
115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
130 135 140

<210> 99

<211> 264

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 99

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 60

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 120

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 180

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcadc gttccccacc cacgttcggt 240

gctgggacca agctggagct gaaa 264

10

<210> 100

<211> 88

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 100

Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp

1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr  
 20 25 30

Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45

Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala  
 50 55 60

Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe Gly  
 65 70 75 80

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 85

- 5 <210> 101  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus
- 10 <400> 101  
 acttctgga tgggtgtagg c 21  
 <210> 102  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus
- 15 <400> 102  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5
- 20 <210> 103  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus
- 25 <400> 103  
 cacattggt gggatgatga cgagtactat aacctatccc tgaagagc 48  
 <210> 104  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus
- 30 <400> 104  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Glu Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15
- 35 <210> 105  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus
- 40 <400> 105  
 agagcaattc attactacgg ctacgatgct atggactac 39  
 <210> 106  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus
- 45 <400> 106

ES 2 641 612 T3

**Arg Ala Ile His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10**

5 <210> 107  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 107  
 actgccagct caagtgaag ttccagttac ttgcac 36

15 <210> 108  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

**Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His**  
**1 5 10**

20 <210> 109  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 109  
 agcacatcca acctggcttc t 21

30 <210> 110  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

**Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser**  
**1 5**

35 <210> 111  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

40 <400> 111  
 caccagtatc atcgttcccc acccacg 27

45 <210> 112  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

**His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr**  
**1 5**

50 <210> 113  
 <211> 417  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

55 <400> 113

ES 2 641 612 T3

atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccaactcccag 60  
 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctagca acggtcgtac taactacaat 240  
 gagaagtcca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag acaagggtat 360  
 aggcacgggg tttttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagcc 417

<210> 114  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 114  
 Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn  
 65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

10

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr Trp  
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala  
 130 135

<210> 115  
 <211> 264  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15

<400> 115  
 atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 60  
 ccaggatect cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtecca 120  
 gctcgttcca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 180  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttcccacc cacgttcggt 240  
 gctgggacca agctggagct gaaa 264

20

ES 2 641 612 T3

<210> 116  
 <211> 88  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 116  
 Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp  
 1 5 10 15  
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr  
 20 25 30  
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45  
 Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala  
 50 55 60  
 Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr Phe Gly  
 65 70 75 80  
 Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 85  
 10  
 <210> 117  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 15  
 <400> 117  
 agctactgga tgcac 15  
 20  
 <210> 118  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 118  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1 5  
 25  
 <210> 119  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 119  
 gagattaatc ctagcaacgg tcgtactaac tacaatgaga agttcaagag c 51  
 35  
 <210> 120  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 120  
 Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 40  
 Ser  
 <210> 121  
 <211> 30

ES 2 641 612 T3

```

<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 121
5 caagggtata ggcacggggt ttttgcttac      30

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
10 <213> Mus musculus

<400> 122
Gln Gly Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr
1          5          10

15 <210> 123
<211> 36
<212> DNA
<213> Mus musculus

20 <400> 123
actgccagct caagtgaag ttccagttac ttgcac      36

<210> 124
<211> 12
<212> PRT
25 <213> Mus musculus

<400> 124
Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1          5          10

30 <210> 125
<211> 21
<212> DNA
<213> Mus musculus

35 <400> 125
agcacatcca acctggcttc t      21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
40 <213> Mus musculus

<400> 126
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
45 1          5

<210> 127
<211> 27
<212> DNA
50 <213> Mus musculus

<400> 127
caccagtatc atcgttcccc acccacg      27

55 <210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

60 <400> 128
His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr
1          5

```

ES 2 641 612 T3

<210> 129  
 <211> 408  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 129  
 atggacaggc ttacttcctc attgctgctg ctgattgtct ctgcatatgt cctgtcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccttgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttttttct ctgggttttc actgagcaact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgctat 240  
 aacctatccc tgaagagccg gtcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tctctatgcc 360  
 aaagggtttg cttactgggg ccaagggact ctggctcaactg tctctgca 408

10

<210> 130  
 <211> 136  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

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

20

<210> 131  
 <211> 309  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 131



ES 2 641 612 T3

```

atgacacagt ctccatcctc actgtctgca tctctgggag gcaaagtcac catcaettgc      60
aaggcaagcc aagacattaa caagtatata gcttgggtacc aacacaagcc tggaaaaggt      120
cctaggctgc tcatacatta cacatctaca ttacagccag gcatcccatc aaggttcagt      180
ggaagtgggt ctgggagaga ttattccttc agcatcagca acctggagcc tgaagatatt      240
gcaacttatt attgtctaca gtatgataat ctgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg      300
gaaataaaa                                     309

5 <210> 132
  <211> 103
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

10 <400> 132
  Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val
  1          5          10          15

  Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp
  20          25          30

  Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr
  35          40          45

  Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
  50          55          60

  Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile
  65          70          75          80

  Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly
  85          90          95

  Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
  100

15 <210> 133
  <211> 21
  <212> DNA
  <213> Mus musculus

20 <400> 133
  acttctggta tgggtgtgag c          21

  <210> 134
  <211> 7
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

25 <400> 134
  Thr Ser Gly Met Gly Val Ser
  1          5

30 <210> 135
  <211> 48
  <212> DNA
  <213> Mus musculus

35 <400> 135
  cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc          48

```

ES 2 641 612 T3

<210> 136  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 136  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 137  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 137  
 tatgccaag ggttgctta c 21  
  
 <210> 138  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 138  
 Tyr Ala Lys Gly Phe Ala Tyr  
 1 5  
 25  
 <210> 139  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 139  
 aaggcaagcc aagacattaa caagtatata get 33  
  
 <210> 140  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 140  
 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala  
 40 1 5 10  
  
 <210> 141  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 45  
 <400> 141  
 tacacatcta cattacagcc a 21  
  
 50 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 142  
 Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro  
 1 5  
  
 <210> 143  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 60

ES 2 641 612 T3

```

<400> 143
ctacagtatg ataatctgta cacg      24

<210> 144
5 <211> 8
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

<400> 144
10 Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr
   1          5

<210> 145
<211> 405
<212> DNA
15 <213> Mus musculus

<400> 145
atgaacaggc ttacttcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag      60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tgttctttct ctgggttttc actgagcaact tetggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag      180
ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatctact gggatgatga caagcgctat      240
aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtattc      300
ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaagaggg      360
gactttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca      405

20 <210> 146
  <211> 135
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

25 <400> 146
Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
  1          5          10          15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
  20          25          30

```

ES 2 641 612 T3

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135

<210> 147  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 147  
 atgaccctaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacattg gtacctgcag 120  
 aagccaggcc agtctcctc gctcctgac tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtcgagg atctggggagt ttatttctgc tctcaaagta cacatgttcc tcccacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

10

<210> 148  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 148  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

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

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 149  
 <211> 21  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 149  
 acttctggta tgggtgtgag c 21

<210> 150  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 150  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Ser  
 1 5

<210> 151  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 151  
 cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 152  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 152  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 153  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 153  
 agaggggact tgactac 18

<210> 154  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 154  
 Arg Gly Asp Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 155

ES 2 641 612 T3

<211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 155  
 agatctagtc agagcctgt acacagtaat ggaaacacct attacat 48

<210> 156  
 <211> 16  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 156  
**Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His**  
 1 5 10 15

15 <210> 157  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 157  
 aaagttcca accgatttc t 21

25 <210> 158  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30 <400> 158  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 1 5

35 <210> 159  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 159  
 tctcaaagta cacatgtcc tcccacg 27

40 <210> 160  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

45 <400> 160  
**Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr**  
 1 5

50 <210> 161  
 <211> 417  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 161

ES 2 641 612 T3

atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggggagggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aacccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagatca 360  
 ctatccaggg actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 417

<210> 162  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 162  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 115 120 125

10

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135

<210> 163  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15

<400> 163

ES 2 641 612 T3

atgaccctaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatcttagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacattg gtacctgcag 120  
 aagccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttatttctgc tctcaaagta cacatgttcc tctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

5 <210> 164  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 164  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

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

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

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

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

10 Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 165  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 165  
 acttctgga tgggttagg c 21

20 <210> 166  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 166  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

30 <210> 167  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 167  
 cacatttgg tggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48



ES 2 641 612 T3

<210> 168  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 168  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 169  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 169  
 agatcactat ccagggacta cttgactac 30  
  
 <210> 170  
 <211> 10  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 170  
 Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 25  
 <210> 171  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 171  
 agatctagtc agagcctgt acacagtaat ggaaacacct attacat 48  
  
 <210> 172  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 172  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 40 1 5 10 15  
  
 <210> 173  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 173  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 50 <210> 174  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 174  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
  
 <210> 175  
 <211> 27  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 175  
tctcaaagta cacatgttcc tctcacg 27

5 <210> 176  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 176  
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr  
10 1 5

<210> 177  
<211> 414  
<212> DNA  
15 <213> Mus musculus

<400> 177  
atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
ccttcagggga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
aaccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tccatctact 360  
20 atgattacaa cctttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 414

<210> 178  
<211> 138  
<212> PRT  
25 <213> Mus musculus

<400> 178

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Pro Ser Thr Met Ile Thr Thr Phe Ala Tyr Trp  
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

<210> 179  
 <211> 327  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 179  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacattg gtacctgcag 120  
 aagccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttatttctgc tctcaaagta cacatgttcc tctcagttc 300  
 10 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 180  
 <211> 109  
 15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 180

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

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

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 181

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 181

acttctggta tgggtgtagg c 21

10

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 182

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 183

20

<211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 183

25 cacatttggg gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Mus musculus

<400> 184

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35

<210> 185

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

40

<400> 185

tctactatga ttacaacctt tgcttac 27

ES 2 641 612 T3

<210> 186  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 186  
**Ser Thr Met Ile Thr Thr Phe Ala Tyr**  
 1 5  
  
 10 <210> 187  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 187  
 agatctagtc agagcctgt acacagtaat ggaaacacct atttcat 48  
  
 <210> 188  
 <211> 16  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 188  
**Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His**  
 1 5 10 15  
 25  
 <210> 189  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 189  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 190  
 <211> 7  
 35 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 190  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 40 1 5  
  
 <210> 191  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 191  
 tctcaaagta cacatgttcc tctcacg 27  
  
 50 <210> 192  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 192  
**Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr**  
 1 5  
  
 <210> 193  
 <211> 420  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 193  
atggctgtcc tgggtgctgt cctctgcctg gtgacattcc caagctgtgt cctgtcccag 60  
gtgcagctga agcagtcagg acctggccta gtgcagccct cacagagcct gtccataacc 120  
tgcacagtct ctggtttctc attaactagc tatgggtgtac actggggttcg ccagtctcca 180  
ggaaagggtc tggagtggct gggagtgata tggagaggtg gaagcacaga ctacaatgca 240  
gctttcatgt ccagactgag catcaccaag gacaactcca agagccaagt tttctttaa 300  
atgaacagtc tgcaagctga tgacaactgcc atatactact gtgccaacaa taggtacgag 360  
agaggggggtt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

5 <210> 194  
<211> 140  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 194  
Met Ala Val Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys  
1 5 10 15  
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln  
20 25 30  
10 Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu  
35 40 45  
Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala  
65 70 75 80  
Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln  
85 90 95  
Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr  
100 105 110  
Tyr Cys Ala Asn Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp  
115 120 125  
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
130 135 140

15 <210> 195  
<211> 327  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 195

ES 2 641 612 T3

atgaccceaaa etccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcat 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

5 <210> 196  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 196  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

10 Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

15 <210> 197  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 197  
 agctatgggtg tacac 15

<210> 198  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 198  
 Ser Tyr Gly Val His  
 1 5

30 <210> 199  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

35 <400> 199  
 gtgatatgga gaggtggaag cacagactac aatgcagctt tcatgtcc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 200  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 200  
 Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 201  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 201  
 15 aataggtacg agagaggggg ttactatgct atggactac 39  
 <210> 202  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 202  
 Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 203  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 203  
 30 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48  
 <210> 204  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 204  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 <210> 205  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 205  
 45 aaagttcca accgatttc t 21  
 <210> 206  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 206  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 55 1 5  
 <210> 207  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 207



ES 2 641 612 T3

tttcaaggtt cacatgttcc gctcagc 27

<210> 208

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 208

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr

1 5

10

<210> 209

<211> 420

<212> DNA

<213> Mus musculus

15

<400> 209

atggctgtcc tgggtgctgct cctctgcctg gtgacattcc caagctgtgt cctgtcccag 60

gtgcagctga agcagtcagg acctggccta gtgcagccct cacagagcct gtccataacc 120

tgcacagtct ctggtttctc attaactagc tatgggtgtac actggggttcg ccagttctcca 180

ggaaagggtc tggagtggct gggagtgata tggagaggtg gaagcacaga ctacaatgca 240

gctttcatgt ccagactgag catcaccaag gacaactcca agagccaagt tttctttaa 300

atgaacagtc tgcaagctga tgacactgcc atatactact gtgccaacaa taggtacgag 360

agaggggggtt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

20

<210> 210

<211> 140

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 210

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys

1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala

65 70 75 80

Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln

85 90 95

Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr

100 105 110

25

Tyr Cys Ala Asn Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

ES 2 641 612 T3

<210> 211  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 211  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327  
  
 10 <210> 212  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 212  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30  
  
 Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45  
  
 Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
  
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val  
 65 70 75 80  
  
 Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val  
 85 90 95  
  
 Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105  
  
 20 <210> 213  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 213  
 agctatggg tacac 15  
  
 25 <210> 214  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 214  
 Ser Tyr Gly Val His  
 1 5

ES 2 641 612 T3

<210> 215  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 215  
 gtgatatgga gaggtggaag cacagactac aatgcagctt tcatgtcc 48  
 <210> 216  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 216  
 Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser  
 15 1 5 10 15  
 <210> 217  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 20 <213> Mus musculus  
 <400> 217  
 aatagttacg agagaggggg ttactatgct atggactac 39  
 25 <210> 218  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30 <400> 218  
 Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 219  
 <211> 48  
 35 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 219  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48  
 40  
 <210> 220  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 220  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 <210> 221  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 221  
 55 aaagttcca accgatttc t 21  
 <210> 222  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 60 <213> Mus musculus  
 <400> 222

ES 2 641 612 T3

```

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1           5

<210> 223
<211> 27
5 <212> DNA
   <213> Mus musculus

<400> 223
10 ttcaagggt cacatgtcc gctcag      27

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus
15

<400> 224
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr
1           5

<210> 225
20 <211> 408
   <212> DNA
   <213> Mus musculus

<400> 225
atggacaggc ttacttcctc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctttcccag      60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag      180
ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgetat      240
25 aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtatc      300
ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcggtatggt      360
aactcctttg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca      408

<210> 226
30 <211> 136
   <212> PRT
   <213> Mus musculus

<400> 226

```

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

<210> 227  
 <211> 327  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 227  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgatc tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagt 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

10 <210> 228  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 228

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 229

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 229

10 acttctggta tgggtgtgag c 21

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 230

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 231

20 <211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 231

25 cacattfact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 232

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Mus musculus

<400> 232

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35 <210> 233

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

40 <400> 233

tatggtaact ccttgctta c 21

ES 2 641 612 T3

<210> 234  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 234  
 Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr  
 1 5  
  
 10 <210> 235  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 235  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 236  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 20 <213> Mus musculus  
  
 <400> 236  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 25 <210> 237  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 237  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 238  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 238  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 40 1 5  
  
 <210> 239  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 239  
 ttcaaggft cacatgttcc gctcacg 27  
  
 50 <210> 240  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 240  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5  
  
 <210> 241  
 <211> 411  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 241  
atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcccag 60  
gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120  
tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180  
ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctagca acggctcgtac taactacaat 240  
gagaagtcca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag agagcattac 360  
tacggctacg gtgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411

5 <210> 242  
<211> 137  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 242  
Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp  
1 5 10 15  
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys  
20 25 30  
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
35 40 45  
Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn  
65 70 75 80  
Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
85 90 95  
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly  
115 120 125  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
130 135

15 <210> 243  
<211> 327  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 243



ES 2 641 612 T3

atgacccaaa etccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

5 <210> 244  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 244  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

15 <210> 245  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 245  
 agtactgga tgcac 15

<210> 246  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 246  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

30 <210> 247  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 247

ES 2 641 612 T3

gagattaatc ctagcaacgg tcgtactaac tacaatgaga agttcaagag c 51

<210> 248  
 <211> 17  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 248  
 Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Ser

10 <210> 249  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 249  
 gagcattact acggctacgg tgcttac 27

<210> 250  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 250  
 Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr  
 25 1 5

<210> 251  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 30 <213> Mus musculus

<400> 251  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48

35 <210> 252  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

40 <400> 252  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15

<210> 253  
 <211> 21  
 45 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 253  
 aaagttcca accgatttc t 21

50 <210> 254  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

55 <400> 254  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

<210> 255  
 <211> 27  
 60

ES 2 641 612 T3

<212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 255  
 5 ttcaagggt cacatgttcc gctcagc 27

<210> 256  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 10 <213> Mus musculus

<400> 256  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

15 <210> 257  
 <211> 429  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 257  
 atgaacagggc ttacttcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgtat 240  
 aaccatccc tgaagagccg gtcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaaggggc 360  
 ccctcotact ataggtacag ggactacttt gactactggg gccaaaggcac cactctcaca 420  
 gtctcctca 429

<210> 258  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 25 <213> Mus musculus

<400> 258  
 Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95  
 Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

ES 2 641 612 T3

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Pro Ser Tyr Tyr Arg Tyr Arg Asp  
 115 120 125

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

5 <210> 259  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 259  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaagggt cacatgttcc gtcacgttc 300  
 10 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

15 <210> 260  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 260  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

20 <210> 261  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 261  
 acttctgga tgggtgtgag c 21  
 <210> 262  
 <211> 7

ES 2 641 612 T3

<212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 262  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Ser  
 5 1 5

<210> 263  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 10 <213> Mus musculus

<400> 263  
 cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

15 <210> 264  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 264  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

<210> 265  
 <211> 42  
 <212> DNA  
 25 <213> Mus musculus

<400> 265  
 aggggccct cctactatag gtacaggac tactttgact ac 42

30 <210> 266  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 266  
 Arg Gly Pro Ser Tyr Tyr Arg Tyr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10

40 <210> 267  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 267  
 45 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48

<210> 268  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 50 <213> Mus musculus

<400> 268  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15

55 <210> 269  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

60 <400> 269  
 aaagttcca accgatttc t 21

ES 2 641 612 T3

<210> 270  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 270  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
 10  
 <210> 271  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 15  
 <400> 271  
 ttcaagggt cacatgtcc gctcag 27  
 20  
 <210> 272  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 272  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5  
 25  
 <210> 273  
 <211> 420  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 273  
 atggacagggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcagggga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aaccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagagcc 360  
 ctctatgggt acgacgctat ggactactgg ggccaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420  
 35  
 <210> 274  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 40  
 <400> 274

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Leu Tyr Gly Tyr Asp Ala Met Asp  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

<210> 275

<211> 327

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 275

atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60

agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120

10

aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180

ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240

gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc tctcacgttc 300

ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 276

<211> 109

15 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 276

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 277

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 277

10 acttctggta tgggtgtagg c 21

<210> 278

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 278

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 279

20 <211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 279

25 cacatttggg gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Mus musculus

<400> 280

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35 <210> 281

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

40 <400> 281

agagccctct atggttacga cgctatggac tac 33



ES 2 641 612 T3

<210> 282  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 282  
 Arg Ala Leu Tyr Gly Tyr Asp Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10  
  
 10 <210> 283  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 283  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 284  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 20 <213> Mus musculus  
  
 <400> 284  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 25 <210> 285  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 285  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 286  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 286  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 40 1 5  
  
 <210> 287  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 287  
 ttcaaggtt cacatgttcc tctcacg 27  
  
 50 <210> 288  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 288  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5  
  
 <210> 289  
 <211> 408  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 289  
 atgaacagggc ttacttcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttttttct ctgggttttc actgagcaact tetggatggtg gtgtgagctg gattegtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgctat 240  
 aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc ctactatagg 360  
 tccggttttg cttactgggg ccaagggact ctggctcaactg tctctgca 408

5 <210> 290  
 <211> 136  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 290  
 Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

10 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Tyr Tyr Arg Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

15 <210> 291  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 291

ES 2 641 612 T3

atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggcaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 292  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 292  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

10

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 293  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15

<400> 293  
 acttctggta tgggtgtgag c 21

20

<210> 294  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<400> 294  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Ser  
 1 5

30

<210> 295  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

35

<400> 295  
 cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 296  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 296  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 297  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 10  
 <400> 297  
 tataggtccg gtttgctta c 21  
 15  
 <210> 298  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 20  
 <400> 298  
 Tyr Arg Ser Gly Phe Ala Tyr  
 1 5  
 25  
 <210> 299  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 299  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggcaacacct attagaa 48  
 <210> 300  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35  
 <400> 300  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 40  
 <210> 301  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 45  
 <400> 301  
 aaagttcca accgatttc t 21  
 <210> 302  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 50  
 <400> 302  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
 55  
 <210> 303  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 60  
 <400> 303

ES 2 641 612 T3

tttcaaggtt cacatgttcc gctcagc 27

<210> 304  
 <211> 9  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 304  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

10 <210> 305  
 <211> 411  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 305  
 atgggatgga gctatatcat cctctttttg gtagcaacag ctacagatgt ccaactcccag 60  
 gtccaactgc agcagcctgg ggctgaactg gtgaagcctg gggcttcagt gaagctgtcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagc tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180  
 ggacaaggcc ttgagtggat tggagagatt aatcctagca acggtcgtac taactacaat 240  
 gagaagttca agagcaaggc cacactgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300  
 caactcagca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag agagcattac 360  
 tacggctacg gtgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 411

20 <210> 306  
 <211> 137  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 306  
 Met Gly Trp Ser Tyr Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Asp  
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn  
 65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

25 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly  
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

ES 2 641 612 T3

<210> 307  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus

<400> 307  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gtacacgttc 300  
 ggagggggga ccaagctgga aataaaa 327

10 <210> 308  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 308  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30  
  
 Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45  
  
 Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
  
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val  
 65 70 75 80  
  
 Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val  
 85 90 95  
  
 Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

20 <210> 309  
 <211> 15  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 309  
 agctactgga tgcac 15

30 <210> 310  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 310  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

ES 2 641 612 T3

<210> 311  
 <211> 51  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 311  
 gagattaatc ctagcaacgg tcgtactaac tacaatgaga agttcaagag c 51  
 <210> 312  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 312  
**Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys**  
**1 5 10 15**  
 15 **Ser**  
 <210> 313  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 313  
 gagcattact acggctacgg tgcttac 27  
 25 <210> 314  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30 <400> 314  
**Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr**  
**1 5**  
 <210> 315  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 315  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48  
 40 <210> 316  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 316  
**Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu**  
**1 5 10 15**  
 50 <210> 317  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 317  
 aaagttcca accgatttc t 21  
 55 <210> 318  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 60

ES 2 641 612 T3

<400> 318  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 1 5

5 <210> 319  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 319  
 ttcaagggt cacatgttc gtacacg 27

15 <210> 320  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 320  
**Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr**  
 1 5

20 <210> 321  
 <211> 417  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 321  
 atggacaggc ttactttctc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcagggg agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aaccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagatca 360  
 ctatccaggg actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 417

30 <210> 322  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 322



ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135

<210> 323  
 <211> 327  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 323  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 10 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaagggt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 324  
 <211> 109  
 15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 324

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 325

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 325

10 acttctggta tgggtgtagg c 21

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 326

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 327

20 <211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 327

25 cacatttggg gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 328

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Mus musculus

<400> 328

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35 <210> 329

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

40 <400> 329

agatcactat ccagggacta cttgactac 30

ES 2 641 612 T3

<210> 330  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 330  
**Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**  
  
 10 <210> 331  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 331  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 332  
 <211> 16  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 332  
**Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu**  
**1 5 10 15**  
 25  
 <210> 333  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 333  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 334  
 <211> 7  
 35 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 334  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
**1 5**  
 40  
  
 <210> 335  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 335  
 ttcaaggft cacatgttcc gctcacg 27  
  
 50 <210> 336  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 336  
**Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr**  
**1 5**  
  
 <210> 337  
 <211> 426  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 337  
 atggacagggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact gctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcagggga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aatccatccc tgaagagcca gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagaggt 360  
 ctctactatg gtaactacga tgctatggac tactgggggc aaggaacctc agtcaccgtc 420  
 tcctca 426

5 <210> 338  
 <211> 142  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 338  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ala Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95  
 Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala  
 115 120 125  
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

10 <210> 339  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 15 <213> Mus musculus

<400> 339

ES 2 641 612 T3

atgaccceaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctceaaa gctcctgac tacaaagttt ccaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacgtgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

5 <210> 340  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 340  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30  
 Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val  
 65 70 75 80  
 Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Arg Val  
 85 90 95  
 Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

15 <210> 341  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 341  
 actgctgga tgggtgtagg c 21

<210> 342  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 342  
 Thr Ala Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

30 <210> 343  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

35 <400> 343  
 cacattggt gggatgatga taagtactat aatccatccc tgaagagc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 344  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 344  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
 <210> 345  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 345  
 15 agaggtctct actatggtaa ctacgatgct atggactac 39  
 <210> 346  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 346  
 Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 347  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 347  
 30 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48  
 <210> 348  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 348  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 <210> 349  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 349  
 45 aaagttcca cccgatttc t 21  
 <210> 350  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 350  
 Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser  
 55 1 5  
 <210> 351  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 351

ES 2 641 612 T3

tttcaaggtt cacgtgtcc gctcagc 27

<210> 352  
 <211> 9  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 352  
 Phe Gln Gly Ser Arg Val Pro Leu Thr  
 1 5

10 <210> 353  
 <211> 423  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 353  
 atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcagggga agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aacctatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagagct 360  
 ttgattacga cgagagacta ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc 420  
 tca 423

20 <210> 354  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 354  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

25 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80

ES 2 641 612 T3

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Leu Ile Thr Thr Arg Asp Tyr Phe  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
130 135 140

<210> 355  
<211> 327  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

5

<400> 355  
atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata taaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaagggt cacatgttcc gctcacgttc 300  
ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

10

<210> 356  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15

<400> 356  
Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

20

<210> 357  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

25



ES 2 641 612 T3

<400> 357  
 acttctggta tgggtgtagg c 21

5 <210> 358  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 358  
**Thr Ser Gly Met Gly Val Gly**  
 1 5

15 <210> 359  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 359  
 cacatttggg gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

25 <210> 360  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30 <400> 360  
**His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser**  
 1 5 10 15

35 <210> 361  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

40 <400> 361  
 agagctttga ttacgacgag agactacttt gactac 36

45 <210> 362  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

50 <400> 362  
**Arg Ala Leu Ile Thr Thr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr**  
 1 5 10

55 <210> 363  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

60 <400> 363  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48

65 <210> 364  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

70 <400> 364  
**Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu**  
 1 5 10 15

75 <210> 365  
 <211> 21  
 <212> DNA

ES 2 641 612 T3

<213> Mus musculus

<400> 365  
aaagttcca accgatttc t 21

5

<210> 366  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10

<400> 366  
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1 5

<210> 367  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

15

<400> 367  
ttcaaggft cacatgttc gctcag 27

20

<210> 368  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

25

<400> 368  
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
1 5

30

<210> 369  
<211> 402  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

35

<400> 369  
atggactcca ggctcaattt agttttcctt attttaaag gtgtccagtg tgatgtgcag 60  
ctggtggagt ctgggggagg cttagtgcag cctggagggt cccggaaact ctctgtgca 120  
gcctctggat tcactttcag tagctttgga atgcaactggg ttcgtcaggc tccagagaag 180  
gggctggagt gggtcgcata cattagtagt ggcagtagta ccatctacta tgcagacaca 240  
gtgaagggcc gattcaccaat ctccagagac aatccaaga acaccctgtt cctgcaaag 300  
accagtctaa ggtctgagga cacggccatg tattactgtg caagatatgg taactacgct 360  
atggactact ggggtcaagg aacctcagtc accgtctcct ca 402

<210> 370  
<211> 134  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

40

<400> 370

ES 2 641 612 T3

Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Ile Leu Lys Gly Val Gln  
 1 5 10 15

Cys Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly  
 20 25 30

Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser  
 35 40 45

Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp  
 50 55 60

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

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu  
 85 90 95

Phe Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr  
 100 105 110

Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

Ser Val Thr Val Ser Ser  
 130

<210> 371  
 <211> 327  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 371  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgatc taaaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cggcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaagggt cacatgttcc tccgacgttc 300  
 ggtggaggca ccgagctgga aatcaaa 327

10 <210> 372  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 372

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

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

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

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

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

<210> 373

<211> 15

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 373

agcttggaa tgcac 15

10

<210> 374

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 374

Ser Phe Gly Met His

1

5

20

<210> 375

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

25

<400> 375

tacattagta gtggcagtag taccatctac tatgcagaca cagtgaaggg c 51

30

<210> 376

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 376

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

35

Gly

<210> 377

<211> 24

ES 2 641 612 T3

<212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 377  
 5 tatggtaact acgctatgga ctac 24  
  
 <210> 378  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 10 <213> Mus musculus  
  
 <400> 378  
 Tyr Gly Asn Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5  
  
 15 <210> 379  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 20 <400> 379  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48  
  
 <210> 380  
 <211> 16  
 25 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 380  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 30  
 <210> 381  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 35  
 <400> 381  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 382  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 382  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 45 1 5  
  
 <210> 383  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 50 <213> Mus musculus  
  
 <400> 383  
 ttcaagggt cacatgttc tccgacg 27  
  
 55 <210> 384  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 60 <400> 384  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr  
 1 5

ES 2 641 612 T3

<210> 385  
 <211> 420  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 385  
 atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcag 180  
 ccttcagggg agggctctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aaccatccc tgaagagcca gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggatttc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagggga 360  
 ttgatacggc aagactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 420

10

<210> 386  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 386  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95  
 Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Leu Ile Arg Gln Asp Tyr Phe Asp  
 115 120 125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135 140

15

<210> 387  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20

<400> 387

ES 2 641 612 T3

atgaccctaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatcttagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgac tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagt 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc tctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 388  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 388  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

10

<210> 389  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15

<400> 389  
 acttctgga tgggttagg c 21

20

<210> 390  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<400> 390  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

30

<210> 391  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 391  
 cacatttgt gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 392  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 392  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 393  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 393  
 aggggattga tacggcaaga ctacttgac tac 33  
  
 <210> 394  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 20 <400> 394  
 Arg Gly Leu Ile Arg Gln Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
  
 25 <210> 395  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 395  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 396  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 35 <400> 396  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 40 1 5 10 15  
  
 <210> 397  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 397  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 50 <210> 398  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 398  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
  
 <210> 399  
 <211> 27  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus



ES 2 641 612 T3

<400> 399  
 tttcaaggtt cacatgttcc tctcacg 27

5 <210> 400  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 400  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

15 <210> 401  
 <211> 414  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 401  
 atgaacagggc ttacttcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttttttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatctact gggatgatga caagcgetat 240  
 aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaggggac 360  
 tataggtacg acggggctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 414

20 <210> 402  
 <211> 138  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 402  
 Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr



ES 2 641 612 T3

<212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 405  
 5 acttctggta tgggtgtgag c 21

<210> 406  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 10 <213> Mus musculus

<400> 406  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Ser  
 1 5

15 <210> 407  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 407  
 cacattfact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 408  
 <211> 16  
 25 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 408  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

30 <210> 409  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

35 <400> 409  
 ggggactata ggtacgacgg ggcttac 27

<210> 410  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 410  
 45 Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Tyr  
 1 5

<210> 411  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 411  
 55 agatctagtc agagcctgt acacagtaat ggaaacacct atttaccat 48

<210> 412  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 60 <213> Mus musculus

<400> 412  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

```

<210> 413
<211> 21
<212> DNA
5 <213> Mus musculus

<400> 413
aaagttcca accgatttc t      21

10 <210> 414
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

15 <400> 414
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1          5

<210> 415
<211> 27
20 <212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 415
tctcaaagta cacatgtcc gctcacg      27

25 <210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

30 <400> 416
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr
1          5

35 <210> 417
<211> 417
<212> DNA
<213> Mus musculus

<400> 417
atggacagge ttacttctc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctttcccag      60
gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact      120
tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag      180
ccttcaggaa agggtctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgctat      240
aaccatccc tgaagagccg gtcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtatc      300
ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgatgctat      360
40 ggtaactacg gagctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca      417

<210> 418
<211> 139
<212> PRT
45 <213> Mus musculus

<400> 418

```

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Cys Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Met Asp Tyr  
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
130 135

<210> 419  
<211> 327  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 419  
atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
agatctagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacattg gtacctgcag 120  
aagccaggcc agtctccaaa gctcctgatc tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
gaggctgagg atctgggagt ttatttctgc tctcaaagta cacatgttcc gctcacgttc 300  
ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

10 <210> 420  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 420

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

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

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 421

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 421

10 actctctggta tgggtgtgag c 21

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Mus musculus

<400> 422

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 423

20 <211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 423

25 cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 424

<211> 16

<212> PRT

30 <213> Mus musculus

<400> 424

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35 <210> 425

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

40 <400> 425

tgctatggta actacggagc tatggactac 30

ES 2 641 612 T3

<210> 426  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 426  
 Cys Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10  
  
 10 <210> 427  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 427  
 agatctagtc agagcctgt acacagtaat ggaaacacct atttaccat 48  
  
 <210> 428  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 428  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15  
 25 <210> 429  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 429  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 430  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 430  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
 40 <210> 431  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 431  
 tctcaaagta cacatgttcc gctcacg 27  
  
 50 <210> 432  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 432  
 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr  
 1 5  
  
 <210> 433  
 <211> 426  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 433  
atggacaggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggetg gattcgtcag 180  
ccttcaggggagggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
aaccatccc tgaagagccg gctcactatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtac tcgaagagct 360  
ttactacggc tacaagggga ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 420  
tcctca 426

5 <210> 434  
<211> 142  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 434  
Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
1 5 10 15  
Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
20 25 30  
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
35 40 45  
Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
50 55 60  
Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
65 70 75 80  
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
85 90 95  
Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
100 105 110  
Thr Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Ala Leu Leu Arg Leu Gln Gly Asp Tyr  
115 120 125  
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
130 135 140

10  
15 <210> 435  
<211> 327  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 435



ES 2 641 612 T3

atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctettgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

<210> 436

<211> 109

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 436

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

10

<210> 437

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

15

<400> 437

acttctgga tgggttagg c 21

<210> 438

20

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 438

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

25

1

<210> 439

<211> 48

<212> DNA

30

<213> Mus musculus

<400> 439

cacatttgt gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 440  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 440  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 441  
 <211> 39  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 441  
 agagctttac tacggctaca aggggactac ttgactac 39  
  
 <210> 442  
 <211> 13  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 442  
 Arg Ala Leu Leu Arg Leu Gln Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 25  
 <210> 443  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 443  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 444  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 444  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 40 1 5 10 15  
  
 <210> 445  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 445  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 50 <210> 446  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 446  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
  
 <210> 447  
 <211> 27  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 447  
 tttcaagggt cacatgttcc gctcaag 27

5 <210> 448  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 448  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

15 <210> 449  
 <211> 405  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 449  
 atggacaggc ttacttcctc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctttcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggtttct actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgctat 240  
 aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaaggggg 360  
 gactttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 405

20 <210> 450  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 450  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

ES 2 641 612 T3

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
130 135

<210> 451  
<211> 327  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 451  
atgaccctaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
agatctagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacattg gtacctgcag 120  
aagccaggcc agtctccaaa gctcctgatc taaaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
gaggctgagg atctgggagt ttatttctgc tctcaaagta cacatgttcc tccgacgttc 300  
ggtggaggca ccaagctgga aatcaaa 327

10 <210> 452  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 452  
Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn  
20 25 30

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

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

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

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

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

20 <210> 453

ES 2 641 612 T3

<211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 5 <400> 453  
 acttctgga tgggtgtgag c 21  
 <210> 454  
 <211> 7  
 10 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 454  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Ser  
 1 5  
 15 <210> 455  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 20 <400> 455  
 cacatttact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48  
 <210> 456  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 456  
 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 30 1 5 10 15  
 <210> 457  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 35 <213> Mus musculus  
 <400> 457  
 aggggggact ttgactac 18  
 40 <210> 458  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 45 <400> 458  
 Arg Gly Asp Phe Asp Tyr  
 1 5  
 <210> 459  
 <211> 48  
 50 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 459  
 agatctagtc agagccttgt acacagtaat ggaaacacct atttacat 48  
 55 <210> 460  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 60 <400> 460  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

<210> 461  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 461  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 10 <210> 462  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 462  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 1 5  
  
 <210> 463  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 20 <213> Mus musculus  
  
 <400> 463  
 tctcaaagta cacatgtcc tccgacg 27  
 25  
 <210> 464  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 464  
**Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr**  
 1 5  
  
 <210> 465  
 <211> 405  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 465  
 atgaacagge ttacttcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60  
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180  
 ccttcaggaa agggctctgga gtggctggca cacatttact gggatgatga caagcgctat 240  
 aaccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagcaa ccaggtatc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tctttattac 360  
 40 tacggtctct actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 405  
  
 <210> 466  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 466

ES 2 641 612 T3

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

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln  
 20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45

Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr  
 65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser  
 85 90 95

Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Leu Tyr Tyr Tyr Gly Leu Tyr Trp Gly Gln Gly  
 115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

<210> 467  
 <211> 327  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 467  
 atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgatc tacaaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggctgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

10 <210> 468  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 468

ES 2 641 612 T3

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

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 469

<211> 21

5 <212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 469

actctcgga tgggtgtgag c 21

10

<210> 470

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<400> 470

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 471

20

<211> 48

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 471

25

cacattfact gggatgatga caagcgctat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 472

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Mus musculus

<400> 472

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

35

<210> 473

<211> 18

<212> DNA

<213> Mus musculus

40

<400> 473

tattactag gtctctac 18



ES 2 641 612 T3

<210> 474  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 474  
 Tyr Tyr Tyr Gly Leu Tyr  
 1 5  
  
 10 <210> 475  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 475  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 476  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 20 <213> Mus musculus  
  
 <400> 476  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15  
 25 <210> 477  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 477  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 <210> 478  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 478  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 40 1 5  
  
 <210> 479  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 479  
 ttcaaggft cacatgttcc gctcacg 27  
  
 50 <210> 480  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 480  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5  
  
 <210> 481  
 <211> 417  
 60 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 481  
 atggacagggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcaact tetggtatgg gtgtaggctg gattegtcag 180  
 ccttcaggggagggtctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatga taagtactat 240  
 aaccatccc tgaagagcca gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtgc tcgaagagcc 360  
 ctcaactggg acgtatttga ctactggggc caaggcaacca ctctcacagt ctctca 417

5 <210> 482  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 482  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg  
 85 90 95  
 Asn Gln Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala  
 100 105 110  
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Leu Asn Trp Asp Val Phe Asp Tyr  
 115 120 125

10 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 130 135

<210> 483  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 15 <213> Mus musculus

<400> 483

ES 2 641 612 T3

atgacccaaa ctccactctc cctgcctgtc agtcttggag atcaagcctc catctcttgc 60  
 agatcttagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct atttagaatg gtacctgcag 120  
 aaaccaggcc agtctccaaa gctcctgata tacaagttt ccaaccgatt ttctggggtc 180  
 ccagacaggt tcagtggcag tggatcaggg acagatttca cactcaagat cagcagagtg 240  
 gaggtgagg atctgggagt ttattactgc tttcaaggtt cacatgttcc gctcacgttc 300  
 ggtgctggga ccaagctgga gctgaaa 327

5 <210> 484  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 484  
 Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala  
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn  
 20 25 30

Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
 35 40 45

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

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

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

10 Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 485  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 485  
 acttctgga tgggttagg c 21

20 <210> 486  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 486  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

30 <210> 487  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 487  
 cacatttgg tggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

ES 2 641 612 T3

<210> 488  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 488  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 489  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 489  
 agagccctca actgggacgt atttgactac 30  
  
 <210> 490  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 490  
 Arg Ala Leu Asn Trp Asp Val Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 25  
 <210> 491  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 491  
 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaacacct atttagaa 48  
  
 <210> 492  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 492  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 40 1 5 10 15  
  
 <210> 493  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 45  
 <400> 493  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 50 <210> 494  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 494  
 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5  
  
 <210> 495  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 60

ES 2 641 612 T3

<400> 495  
 tttcaagggt cacatgttcc gctcaag 27

5 <210> 496  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 496  
 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

15 <210> 497  
 <211> 420  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 497  
 atggacagggc ttacttcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cttgtcccaa 60  
 gttactctaa aagagtctgg ccctgggata ttgaagccct cacagaccct cagtctgact 120  
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tetggatggt gtgtaggctg gattegtcag 180  
 ccttcaggggagggtctgga gtggctggca cacatttgggt gggatgatga taagtactat 240  
 aaccatccc tgaagagcca gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa ccaggtattc 300  
 ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccactt actactgtac tcgaagagcc 360  
 ctctatgatt acgacgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420

20 <210> 498  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 498  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys  
 20 25 30  
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
 35 40 45  
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
 50 55 60  
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr



ES 2 641 612 T3

<212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 501  
 5 acttctggta tgggtgtagg c 21

<210> 502  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 10 <213> Mus musculus

<400> 502  
 Thr Ser Gly Met Gly Val Gly  
 1 5

15 <210> 503  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 503  
 cacatttggg gggatgatga taagtactat aacctatccc tgaagagc 48

<210> 504  
 <211> 16  
 25 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 504  
 His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

30 <210> 505  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

35 <400> 505  
 agagccctct atgattacga cgctatggac tac 33

<210> 506  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 506  
 45 Arg Ala Leu Tyr Asp Tyr Asp Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 507  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 507  
 55 agatctagtc agagcattgt acatagtaat ggaaacacct attagaa 48

<210> 508  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 60 <213> Mus musculus

<400> 508  
 Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

<210> 509  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 509  
 aaagttcca accgatttc t 21  
  
 10 <210> 510  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 510  
**Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser**  
 1 5  
  
 <210> 511  
 <211> 27  
 20 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 511  
 ttcaagggt cacatgttc gctcag 27  
 25  
 <210> 512  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 512  
**Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr**  
 1 5  
  
 <210> 513  
 <211> 417  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 513  
 atgagagtgc tgattctttt gtgcctgttc acagcctttc ctggatcct gtctgatgtg 60  
 cagcttcagg agtcaggacc tgacctggtg aaaccttctc agtcactttc actcacctgc 120  
 actgtcactg gctactccat caccagtggg tatagctggc actggatccg gcagtttcca 180  
 ggaaacaaac tggaatggat gggctacata cactacagtg gtagcactaa ctacaaccca 240  
 tctctcaaaa gtcgaatctc tatcactcga gacacatcca agaaccagt ttcctgcag 300  
 ttgaattctg tgactactga ggacacagcc acatattact gtgcaagaag gggctatgat 360  
 40 ggttactact cctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 417  
  
 <210> 514  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 514



ES 2 641 612 T3

Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Cys Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile  
 1 5 10 15

Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro  
 20 25 30

Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr  
 35 40 45

Ser Gly Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu  
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro  
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
 85 90 95

Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr  
 100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ser Trp Phe Ala Tyr  
 115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 130 135

<210> 515  
 <211> 369  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 515  
 atggcctgga tttcaattat actctctctc ctggctctca gctcaggggc catttcccag 60  
 gctgttgatga ctcaggaatc tgcactcacc acatcacctg gtgaaacagt cacactcact 120  
 tgtegetcaa gtactggggc tgttacaact agtaactatg ccaactgggt ccaagaaaaa 180  
 ccagatcatt tattcactgg tctaataagg ggtaccaaca accgagctcc aggtgttctc 240  
 gccagattct caggctccct gattggagac aaggctgccc tcaccatcac aggggcacag 300  
 actgaggatg aggcaatata tttctgtgct ctatggtaca gcaaccattg ggtgttcggt 360  
 ggaggggacc 369

10 <210> 516  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 516

ES 2 641 612 T3

Met Ala Trp Ile Ser Leu Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Gly  
 1 5 10 15

Ala Ile Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser  
 20 25 30

Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val  
 35 40 45

Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu  
 50 55 60

Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro  
 65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile  
 85 90 95

Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp  
 100 105 110

Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr  
 115 120

5 <210> 517  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 517  
 agtgggtata gctggcac 18

<210> 518  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 518  
 Ser Gly Tyr Ser Trp His  
 1 5

20 <210> 519  
 <211> 48  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 519  
 tacatacact acagtggtag cactaactac aacctatctc tcaaaagt 48

30 <210> 520  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 520  
 Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
 1 5 10 15

35 <210> 521  
 <211> 36  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 521  
 aggggctatg atggttacta ctctcggttt gcttac 36

5 <210> 522  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 522  
 Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ser Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 523  
 <211> 42  
 15 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 523  
 cgctcaagta ctggggctgt tacaactagt aactatgcca ac 42

20 <210> 524  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 524  
 Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn  
 1 5 10

<210> 525  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

30 <400> 525  
 ggtaccaaca accgagctcc a 21

35 <210> 526  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

40 <400> 526  
 Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro  
 1 5

45 <210> 527  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

50 <400> 527  
 gctctatggt acagcaacca ttgggtg 27

<210> 528  
 <211> 9  
 55 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 528  
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val  
 1 5

60 <210> 529  
 <211> 357

ES 2 641 612 T3

<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 529  
cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60  
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120  
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatocta gcaacggtcg tactaactac 180  
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaaggg 300  
5 tataggcacg gggtttttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 530  
<211> 119  
<212> PRT  
10 <213> Mus musculus

<400> 530  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gln Gly Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115

15 <210> 531  
<211> 318  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

20 <400> 531  
agtattgtga tgaccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60  
ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120  
gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtcctgat 180  
cgcttcaactg gcagtgagata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcagget 240  
gaagacctgg cagttttattt ctgtcagcag gattatagct ctcccacgtt cgggtgctggg 300  
accaagctgg agctgaaa 318

ES 2 641 612 T3

5 <210> 532  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 532  
 Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Thr  
 85 90 95  
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

10 <210> 533  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 533  
 gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120  
 ccagacaaga ggctggagtg ggctcgcaacc attagtagtg gtggtagtta cacctactat 180  
 ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240  
 ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagaccctc 300  
 tactataggc acgggggttt tgcttactgg ggccaagggga ctctggtcac tgtctctgca 360

20 <210> 534  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 534  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

25

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Ala Arg Pro Leu Tyr Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 535  
<211> 321  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 535  
gatgtccaga taaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctctggaga aaccattact 60  
attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aatatattag cctgggtatca agagaaacct 120  
gggaaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180  
aggttcagtg gcagtggtac tggtacagat ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240  
gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccgtggac gttcgggtgga 300  
ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

10 <210> 536  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 536  
Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp  
85 90 95

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

ES 2 641 612 T3

<210> 537  
 <211> 375  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus

<400> 537  
 gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactattaca tgtattgggt tcgccagact 120  
 ccgaaaaga ggctggagtg ggctgcaacc attagtgatg gtggtagtta cacctactat 180  
 ccagacagtg tgaaggggagc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac 240  
 ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagccaaa 300  
 tactataggt acgacggagg gggggcctat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360  
 gtcaccgtct cctca 375

10 <210> 538  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 538  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ala Lys Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Gly Ala Tyr Ala Met  
 100 105 110  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

20 <210> 539  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 539

ES 2 641 612 T3

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggetgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60  
 atgagctgta agtccagtc aagtgtttaa tacagttcaa atcagaagaa ctacttgccc 120  
 tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180  
 gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240  
 atcagcagtg tacaagctga agacctggca gtttattact gtcacataata cctctcctcg 300  
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 540

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 540

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln  
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

10

<210> 541

<211> 375

<212> DNA

<213> Mus musculus

15

<400> 541

gaagtgcaac tggtaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactattaca tgtattgggt tcgccagact 120

ccggaagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggagc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caacctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagccaaa 300

tactataggt acgacggagg gggggcctat gctatggact actggggtca aggaacctca 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 542

20 <211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus



ES 2 641 612 T3

<400> 542

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

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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ala Lys Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Gly Ala Tyr Ala Met  
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

- 5 <210> 543
- <211> 336
- <212> DNA
- <213> Mus musculus

<400> 543

aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggctcact 60

10 atgagctgta agtccagtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa ctacttggcc 120

tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcagtg tacaagctga agacctggca gtttattact gtcacatcaata cctctcctcg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

- 15 <210> 544
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

<400> 544

ES 2 641 612 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
 20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln  
 85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 545  
 <211> 375  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 545  
 gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60  
 tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgaactgggt ccgccagtct 120  
 ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca 180  
 cattatgagg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240  
 gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300  
 gggaccaggg tatggttacg acgtgaggct tggtttgctt actggggcca agggactctg 360  
 gtcactgtct ctgca 375

10

<210> 546  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 546

ES 2 641 612 T3

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

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

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu  
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
 65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
 85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Gly Thr Arg Val Trp Leu Arg Arg Glu Ala Trp Phe  
 100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115 120 125

<210> 547  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 547  
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
 atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120  
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180  
 ggggtccctg ccaggtttgg tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240  
 cctatggagg aagatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300  
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

10

<210> 548  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 548

ES 2 641 612 T3

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 Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr  
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys  
85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 549  
<211> 360  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 549  
gatgtgcagc ttcaggagtc gggacctggc ctggtgaaac ettctcagtc tctgtccctc 60  
gcctgcactg tcaactggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag 120  
tttccaggaa acaaactgga gtggctgggc tacataagct acagtggtag cactaggtac 180  
aaccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240  
ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aatatacgg 300  
agtagetact actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

10 <210> 550  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 550  
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

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

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

ES 2 641 612 T3

Leu Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu  
 50 55 60

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

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

Ala Ile Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 551  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 551  
 caaatgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
 atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
 gctcgtctca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcggt 300  
 gctgggacca agctggagct gaaa 324

10

<210> 552  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 552  
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

Tyr Leu His 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 Met Glu  
 65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

20

<210> 553

ES 2 641 612 T3

<211> 369  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 553  
 caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtcctg 60  
 acttgttcct tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaaggggtct ggagtggtctg gcacacattt ggtgggatga tgacgagtac 180  
 tataacccat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg ataccaccag aaaccaggta 240  
 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300  
 gcaattcatt actaaggcta cgatgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360  
 gtctcctca 369

<210> 554  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 554  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30  
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Glu Tyr Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Thr Arg Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Arg Ala Ile His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110  
 15 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 555  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 555

ES 2 641 612 T3

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccacc cacgttcggt 300  
gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 556  
<211> 108  
5 <212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 556  
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Tyr Leu His 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 Met Glu  
65 70 75 80  
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro  
85 90 95  
Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

10 <210> 557  
<211> 357  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

15 <400> 557  
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60  
tcttgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120  
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatocta gcaacggctc tactaactac 180  
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaaggg 300  
tataggcacc gggtttttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

20 <210> 558  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 558

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Tyr Arg His Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 559  
 <211> 324  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 559  
 caaatgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
 atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcaactgta ccagcagaag 120  
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
 10 gctcgettca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcate gttecccacc cacgttcggt 300  
 gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 560  
 <211> 108  
 15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 560



ES 2 641 612 T3

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
 20 25 30

Tyr Leu His 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 Met Glu  
 65 70 75 80

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

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 561  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 561  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacccat cctgaagag cgggctcaca atctccaagg atacctcag caaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctctctat 300  
 gccaaagggg ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

10

<210> 562  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 562

ES 2 641 612 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Leu Tyr Ala Lys Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 563  
<211> 318  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 563  
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60  
atcacttgca aggcaagcca agacattaac aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120  
ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagccagg catcccatca 180  
aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240  
gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgtacacggt cggagggggg 300  
accaagctgg aaataaaa 318

10 <210> 564  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 564  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

ES 2 641 612 T3

20 25 30

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr  
85 90 95

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

<210> 565  
<211> 348  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

5

<400> 565  
caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
tataacccat cctgaagag cgggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240  
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaaga 300  
ggggactttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctctca 348

10

<210> 566  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15

<400> 566  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

ES 2 641 612 T3

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 567  
<211> 336  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

5

<400> 567  
gatgttgga tgacccaaac tccactetcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120  
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300  
cccacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 568  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15

<400> 568  
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

20

<210> 569  
<211> 360  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

25

ES 2 641 612 T3

<400> 569  
caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
tataacccat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300  
tcactatcca gggactactt tgactactgg ggccaaggca ccaactctcac agtctcctca 360

5 <210> 570  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 570  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30  
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45  
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60  
Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val  
65 70 75 80  
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95  
Cys Ala Arg Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

10 Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115 120

15 <210> 571  
<211> 336  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 571  
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120  
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctggggctc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

20 <210> 572  
<211> 112

ES 2 641 612 T3

<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 572  
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

5 Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 573  
<211> 357  
<212> DNA  
10 <213> Mus musculus

<400> 573  
caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180

tataacccat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240

ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca ettactactg tgctccatct 300

15 actatgatta caacctttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 574  
<211> 119  
<212> PRT  
20 <213> Mus musculus

<400> 574

ES 2 641 612 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Pro Ser Thr Met Ile Thr Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 575  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 575  
 gatgttgatga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gaggccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120  
 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttctc 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 576  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 576

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 577  
<211> 363  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 577  
caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtgcagc cctcacagag cctgtccata 60  
acctgcacag tctctggttt ctcatctaac agctatgggtg tacactgggt tcgccagtct 120  
ccaggaaagg gctctggagtg gctgggagtg atatggagag gtggaagcac agactacaat 180  
gcagctttca tgtccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240  
aaaatgaaca gctctgcaagc tgatgacact gccatatact actgtgccaa caataggtac 300  
gagagagggg gttactatgc tatggaactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
tca 363

10 <210> 578  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 578  
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15



ES 2 641 612 T3

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met  
 50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Asn Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 579  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 579  
 gatgttttga tgacccaaac tccactetcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcata aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga totgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 580  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 580  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

ES 2 641 612 T3

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 581  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 581  
 caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtgcagc cctcacagag cctgtccata 60  
 acctgcacag tctctggttt ctcatnaact agctatgggtg tacactgggt tcgccagtct 120  
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagag gtggaagcac agactacaat 180  
 gcagctttca tgtccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240  
 aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacact gccatatact actgtgcca caataggtac 300  
 gagagagggg gttactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
 tca 363

10

<210> 582  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 582  
 Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met  
 50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Asn Asn Arg Tyr Glu Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

ES 2 641 612 T3

<210> 583  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 583  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336  
  
 10 <210> 584  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 584  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30  
  
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95  
  
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110  
  
 20 <210> 585  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 585  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctggggt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagcettcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacccat cctgaagag ccggetcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcggtat 300  
 ggtaactcct ttgcttactg gggccaaggg actctgggtc ctgtctctgc a 351  
  
 25

ES 2 641 612 T3

<210> 586  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 586  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30  
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 587  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10

<400> 587  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300  
 15 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 588  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 588

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 589  
 <211> 354  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 589  
 caggteccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60  
 tcttgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaactcta gcaacggctcg tactaactac 180  
 aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagagcat 300  
 tactacggct acggtgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 354

10

<210> 590  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 590

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 591  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 591  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 592  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 592

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 593  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 593  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacccat cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaagg 300  
 ggcccctcct actataggta cagggactac tttgactact ggggccaagg caccactctc 360  
 acagtctcct ca 372

10

<210> 594  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 594  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

ES 2 641 612 T3

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Arg Arg Gly Pro Ser Tyr Tyr Arg Tyr Arg Asp Tyr Phe Asp  
 100 105 110

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

<210> 595  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 595  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 596  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 596  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro



ES 2 641 612 T3

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 597  
<211> 363  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 597  
caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
tataaccat ccctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctcag aaaccaggta 240  
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca ctactactg tgctcgaaga 300  
gccctctatg gtaacgacgc tatggactac tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
tca 363

10 <210> 598  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 598  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Leu Tyr Gly Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

20 <210> 599

ES 2 641 612 T3

<211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 599  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttctc 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 600  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 600  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30  
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95  
 Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

15 <210> 601  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 601  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctggggt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagccttcag gaaaggtct ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacccat ccctgaagag cgggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctactat 300  
 aggtccgggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc a 351

<210> 602  
 <211> 117

25

ES 2 641 612 T3

<212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 602  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Tyr Tyr Arg Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

5 Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 603  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10

<400> 603  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gcaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300  
 15 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

15

<210> 604  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 604

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 605  
 <211> 354  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 605  
 caggteccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60  
 tcctgcaagg cttctggcta cacctcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaactcta gcaacggctc tactaactac 180  
 aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagagcat 300  
 tactacggct acggtgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 354

10

<210> 606  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 606

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 607  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 607  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

10

<210> 608  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 608

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 609  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 609  
 caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggtct gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
 tataacccat ccctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgccca cttactactg tgctcgaaga 300  
 tcactatcca gggactactt tgactactgg ggccaaggca ccaactctcac agtctcctca 360

10

<210> 610  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 610  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

ES 2 641 612 T3

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ser Leu Ser Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 611  
<211> 336  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 611  
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10 <210> 612  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 612  
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

20 <210> 613

ES 2 641 612 T3

<211> 369  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 613  
 caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtcctg 60  
 acttgttcctt tctctggggtt ttcactgagc actgctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggtcg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
 tataatccat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300  
 ggtctctact atggtaacta cgatgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360  
 gtctcctca 369

<210> 614  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 614  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala  
 20 25 30  
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110  
 15 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 615  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 615



ES 2 641 612 T3

gatgttttga tgacccaaac tccactetcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc cacccgattt 180  
tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acgtgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 616  
<211> 112  
5 <212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 616  
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30  
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95  
Ser Arg Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

10 <210> 617  
<211> 366  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

15 <400> 617  
caagtactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctgggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
tataacctat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300  
gctttgatta cgacgagaga ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 360  
tcctca 366

20 <210> 618  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 618

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Leu Ile Thr Thr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

- 5 <210> 619
- <211> 336
- <212> DNA
- <213> Mus musculus

<400> 619  
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
10 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggc cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

- 15 <210> 620
- <211> 112
- <212> PRT
- <213> Mus musculus

<400> 620

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 621  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 621  
 gatgtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120  
 ccagagaagg ggctggagtg ggctgcatac attagtagtg gcagtagtac catctactat 180  
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atccaagaa caccctgttc 240  
 ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagatatggt 300  
 aactacgcta tggactactg gggtaagga acctcagtc cegtctcctc a 351

10

<210> 622  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 622

ES 2 641 612 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser  
 115

5 <210> 623  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 623  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggc cagatttcac actcaagatc 240  
 ggcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttctc 300  
 ccgacgttcg gtggaggcac cgagctggaa atcaaa 336

15 <210> 624  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 624  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Gly Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

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

<210> 625  
 <211> 363  
 5 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 625  
 caagtactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaagggctt ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
 tataacctat ccttgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaagg 300  
 ggattgatac ggcaagacta ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc 360  
 tca 363

10 <210> 626  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 626  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

ES 2 641 612 T3

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Gly Leu Ile Arg Gln Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 627  
<211> 336  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 627  
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttctc 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10 <210> 628  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 628  
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

20 <210> 629

ES 2 641 612 T3

<211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5 <400> 629  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacctat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240  
 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaggg 300  
 gactataggt acgacggggc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 630  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 630  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30  
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
 115

15 <210> 631  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

20 <400> 631

ES 2 641 612 T3

gatgttgtga tgacccaaac tccactetcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg 120  
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctgggggcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 632  
<211> 112  
5 <212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 632  
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15  
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30  
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60  
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80  
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95  
Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

10 <210> 633  
<211> 360  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

15 <400> 633  
caggttactc tgaaagagtc tggccttggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctggggt ttacttgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
tataacccat cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgatgc 300  
tatggtaact acggagctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

20 <210> 634  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

25 <400> 634



ES 2 641 612 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Arg Cys Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

5 <210> 635  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 635  
 gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gaggccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120  
 tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg 300  
 10 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

15 <210> 636  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 636

ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
 85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 637  
 <211> 369  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 637  
 caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
 tataaccat cctgaagag cgggtcact atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tactcgaaga 300  
 gctttactac ggtacaagg ggactacttt gactactggg gccaaaggcac cactctcaca 360  
 gtctcctca 369

10

<210> 638  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 638

ES 2 641 612 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Thr Arg Arg Ala Leu Leu Arg Leu Gln Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

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

<210> 639  
<211> 336  
5 <212> DNA  
<213> Mus musculus

<400> 639  
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10 <210> 640  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15 <400> 640  
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

ES 2 641 612 T3

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 641  
 <211> 348  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 641  
 caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
 cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
 tataacccat cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaagg 300  
 ggggactttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctctca 348

10

<210> 642  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 642  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val



ES 2 641 612 T3

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60  
acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180  
tataacccat cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240  
ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctctttat 300  
tactacggtc tetactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 646  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

5

<400> 646  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30  
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu  
35 40 45  
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60  
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val  
65 70 75 80  
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95  
Cys Ala Leu Tyr Tyr Tyr Gly Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ala  
115

<210> 647  
<211> 336  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

10

15

<400> 647  
gatgttttga tgaccocaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180  
tctggggctc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300  
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

<210> 648  
<211> 112  
<212> PRT

20

ES 2 641 612 T3

<213> Mus musculus

<400> 648

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

5

<210> 649

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus musculus

10

<400> 649

caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180

tataacccat ccctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctcag aaaccaggta 240

ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300

gccctcaact gggacgtatt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

15

<210> 650

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 650

ES 2 641 612 T3

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

<210> 651  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 651  
 gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 652  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 652



ES 2 641 612 T3

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

<210> 653  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 653  
 caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60  
 acttgttctt tctctggggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120  
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180  
 tataacccat cctgaagag ccagctcaca atctccaagg atacctccag aaaccaggta 240  
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tactcgaaga 300  
 gccctctatg attacgagc tatggaactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360  
 tca 363

10

<210> 654  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 654  
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15

ES 2 641 612 T3

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser  
 50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 655  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

5

<400> 655  
 gatgttttga tgacccaaac tccactetcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
 atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
 tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtffc caaccgattt 180  
 tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcagggg cagatttcac actcaagatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300  
 ctcacgttcg gtctctgggac caagctggag ctgaaa 336

10

<210> 656  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 656  
 Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

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

ES 2 641 612 T3

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 657  
<211> 363  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

5

<400> 657  
gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctgac ctggtgaaac cttctcagtc actttcactc 60  
acctgcaactg tcaactggcta ctccatcacc agtggttata gctggcactg gatccggcag 120  
tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacatacact acagtggtag cactaactac 180  
aaccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240  
ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaaggggc 300  
tatgatggtt actactcctg gtttgcttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360  
gca 363

10

<210> 658  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

15

<400> 658  
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly  
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp  
35 40 45

Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu  
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

ES 2 641 612 T3

<210> 659  
 <211> 333  
 <212> DNA  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 659  
 tcccaggctg ttgtgactca ggaatctgca ctcaccacat cacctggtga aacagtcaca 60  
 ctcacttgtc gctcaagtac tggggctggtt acaactagta actatgccaa ctgggtccaa 120  
 gaaaaaccag atcatttatt cactggtcta atagggtgta ccaacaaccg agctccaggt 180  
 gttcctgcca gattctcagg ctccctgatt ggagacaagg ctgcctcac catcacaggg 240  
 gcacagactg aggatgaggc aatatatttc tgtgctctat ggtacagcaa ccattgggtg 300  
 ttcggtggag ggaccaaact gactgtccta ggc 333  
  
 10 <210> 660  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 660  
 Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr  
 20 25 30  
  
 Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr  
 35 40 45  
  
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg  
 50 55 60  
  
 Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly  
 65 70 75 80  
  
 Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser  
 85 90 95  
  
 Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 100 105 110  
  
 <210> 661  
 <211> 57  
 20 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 661  
 atggctgcc tgggtgctct cctctgctg gtgacattcc caagctgtgt cctgtcc 57  
 25  
 <210> 662  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 30  
 <400> 662

ES 2 641 612 T3

Met Ala Val Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys  
 1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 663  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 663  
 atggacaggc ttactcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt ctgccc 57

<210> 664  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 664  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

Val Leu Pro

<210> 665  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 665  
 atggacaggc ttactcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctttcc 57

<210> 666  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 666  
 atggacaggc ttactcttc attcctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt ctgtcc 57

<210> 667  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 667  
 Met Asp Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr  
 1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 668  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 668  
 atggacaggc ttactcttc attgctgctg ctgattgtct ctgcatatgt cctgtcc 57

<210> 669  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 641 612 T3

<400> 669

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

Val Leu Ser

<210> 670

5 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 670

10 atggactcca ggctcaattt agtttcctt gtccttattt taaaagggtg ccagtgt 57

<210> 671

15 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 671

Met Asp Ser Arg Leu Asn Leu Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 672

20 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 672

25 atgggatgga gctatatcat cctcttttg gtagcaacag ctacagatgt ccactcc 57

<210> 673

30 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 673

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

Val His Ser

<210> 674

35 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 674

40 atgaactcgc gactcagctt gatttcctt gccctcattt taaaagggtg ccagtgt 57

<210> 675

45 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 675

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys

50

ES 2 641 612 T3

<210> 676  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 5  
 <400> 676  
 atgaactcg ggctcagctt gatttcctt gtcctgttt taaaagggtg ccagtg 57  
 <210> 677  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 677  
 15 **Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly**  
 1 5 10 15  
**Val Gln Cys**  
 <210> 678  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 678  
 25 atgaacaggc ttactcctc attgctgctg ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcc 57  
 <210> 679  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 679  
**Met Asn Arg Leu Thr Ser Ser Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr**  
 1 5 10 15  
**Val Leu Ser**  
 <210> 680  
 <211> 54  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 680  
 40 atgagagtgc tgattcttt gtgcctgttc acagccttc ctggtatcct gtct 54  
 <210> 681  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 681  
**Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Cys Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile**  
 1 5 10 15  
**Leu Ser**  
 <210> 682  
 <211> 54  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
 <400> 682

ES 2 641 612 T3

atgagagtcg tgattctttt gtggctgttc acagcctttc ctggatcct gtcc 54

<210> 683  
 <211> 18  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 683  
 Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile  
 1 5 10 15

Leu Ser

10 <210> 684  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

15 <400> 684  
 atgtacttgg gactgaactg tgtattcata gttgtctct taaaaggggt ccagagt 57

<210> 685  
 20 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 685  
 Met Tyr Leu Gly Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Cys Leu Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

25 Val Gln Ser

<210> 686  
 <211> 54  
 <212> DNA  
 30 <213> Mus musculus

<400> 686  
 atggcctgga ttacttat actctctctc ctggctctca gctcaggggc catt 54

35 <210> 687  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

40 <400> 687  
 Met Ala Trp Ile Ser Leu Ile Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Gly  
 1 5 10 15

Ala Ile

<210> 688  
 <211> 66  
 45 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<400> 688  
 atggattttc aggtgcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt cataatgtcc 60

agagga 66

50 <210> 689  
 <211> 22  
 <212> PRT



ES 2 641 612 T3

<213> Mus musculus

<400> 689

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  
 20

5

<210> 690

<211> 60

<212> DNA

<213> Mus musculus

10

<400> 690

atggagaaag acacactcct gctatgggtc ctgcttctct gggttccagg ttccacaggt 60

<210> 691

15

<211> 20

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 691

Met Glu Lys Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly  
 20

20

<210> 692

<211> 60

<212> DNA

25

<213> Mus musculus

<400> 692

atggaatcac agacacaggt cttcctctcc ctgctgctct gggatatctgg tacctgtggg 60

<210> 693

30

<211> 60

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 693

35

atggaatcac agactcaggt cttcctctcc ctgctgctct gggatatctgg tacctgtggg 60

<210> 694

40

<211> 20

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 694

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Leu Ser Leu Leu Leu Trp Val Ser  
 1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly  
 20

45

<210> 695

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

50

<400> 695

atgttctgga ttctgcttc cagcagt 27

ES 2 641 612 T3

<210> 696  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
  
 <400> 696  
**Met Phe Trp Ile Pro Ala Ser Ser Ser**  
 1 5  
  
 10 <210> 697  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 15 <400> 697  
 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc caacagt 57  
  
 <210> 698  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 20 <213> Mus musculus  
  
 <400> 698  
**Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala**  
 1 5 10 15  
  
**Ser Asn Ser**  
 25  
 <210> 699  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus  
  
 30 <400> 699  
 atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagt 57  
  
 <210> 700  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 <400> 700  
**Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala**  
 1 5 10 15  
  
**Ser Ser Ser**  
 40  
 <210> 701  
 <211> 60  
 <212> DNA  
 45 <213> Mus musculus  
  
 <400> 701  
 atgaagtcac agaccaggt ctcgtattt ctagtctct gttgtctgg tgctcatggg 60  
  
 50 <210> 702  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
  
 55 <400> 702

ES 2 641 612 T3

Met Lys Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Phe Leu Leu Leu Cys Val Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala His Gly  
 20

5 <210> 703  
 <211> 60  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

10 <400> 703  
 atgaggttcc aggttcaggt tctgggactc cttctgctct ggatatcagg tgcccagtg 60

<210> 704  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 704  
 Met Arg Phe Gln Val Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Gln Cys  
 20

20 <210> 705  
 <211> 60  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

25 <400> 705  
 atgagaccgt ctattcagtt cctggggctc tcgtgttct ggcttcattg tgctcagtg 60

30 <210> 706  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 706  
 Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Ser Leu Phe Trp Leu His  
 1 5 10 15

Gly Ala Gln Cys  
 20

35 <210> 707  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 40 <223> secuencia de un cebador

<400> 707  
 aaggcttaca accacaatcc ct 22

45 <210> 708  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial  
 <220>  
 50 <223> secuencia de un cebador

<400> 708

5      tgctgggcat ttgcatgga      19  
       <210> 709  
       <211> 19  
       <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 10     <400> 709  
       tgggcattg tgacactcc      19  
       <210> 710  
       <211> 21  
 15     <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 20     <400> 710  
       actgggctg ggtattctag g      21  
       <210> 711  
       <211> 31  
 25     <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 30     <400> 711  
       gtccaactgt tcaggacgcc atttgtcgt t      31  
       <210> 712  
       <211> 27  
 35     <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 40     <400> 712  
       tccacagtgt gacctcatg agtgacc      27  
       <210> 713  
       <211> 19  
 45     <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 50     <400> 713  
       acagggatcc agagttcca      19  
       <210> 714  
       <211> 18  
 55     <212> DNA  
       <213> Artificial  
       <220>  
       <223> secuencia de un cebador  
 60     <400> 714  
       taactgctca ctggatgg      18  
       <210> 715  
       <211> 24  
 65     <212> DNA  
       <213> Artificial

## ES 2 641 612 T3

<220>  
 <223> secuencia de un cebador

<400> 715  
 5 agtgtggcct tgttagtctc gagc 24

<210> 716  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 10 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> secuencia de un cebador

<400> 716  
 15 ggccacgcgt cgactagtac gggggggggg 30

<210> 717  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 20 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> secuencia de un cebador

<400> 717  
 25 ggccacgcgt cgactagtac 20

<210> 718  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 30 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> secuencia de un cebador

<400> 718  
 35 cgccagggtt ttccagtca cgac 24

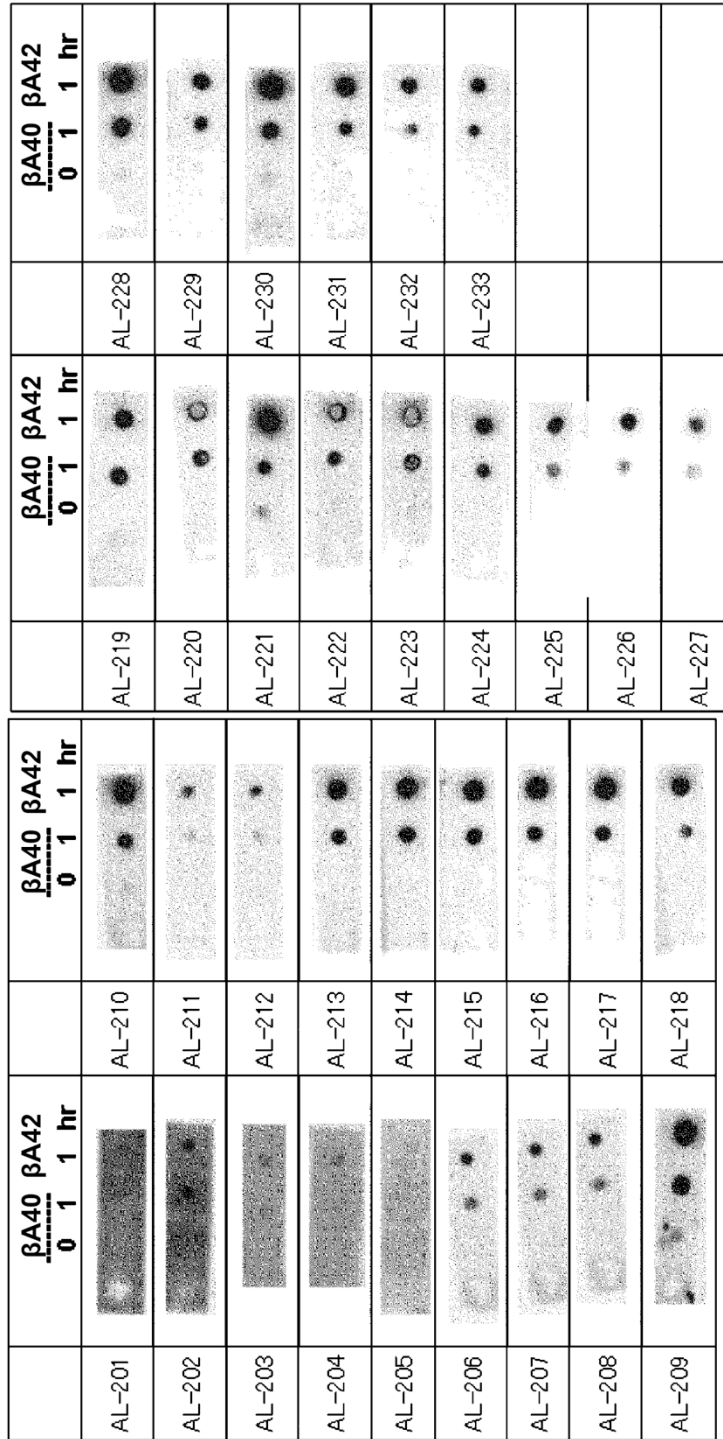
<210> 719  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 40 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> secuencia de un cebador

<400> 719  
 45 tcacacagga aacagctatg ac 22

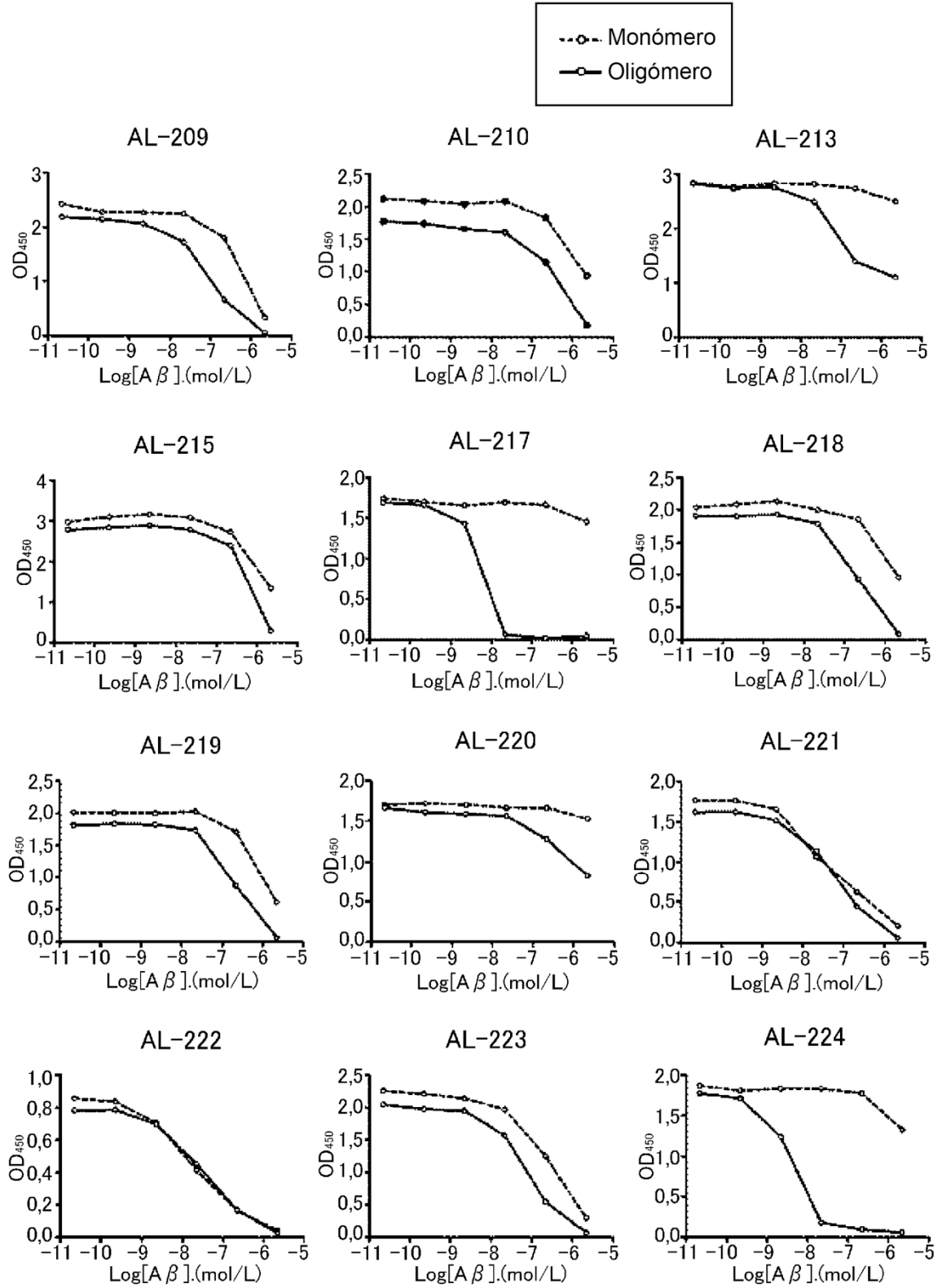
## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que reconoce un tetrámero de beta A aislado como un antígeno, no uniéndose el anticuerpo a un monómero de beta A, que se selecciona del grupo constituido por:
  - 5       – un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como CDR3; y
  - 10       – un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 594 como VH y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596 como VL.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, siendo el anticuerpo un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.
3. Un fragmento de unión a antígenos del anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, seleccionándose el fragmento de unión a antígenos entre Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, diacuerpo y sc(Fv)<sub>2</sub>.
- 15   4. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 o 2 o el fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. La composición de la reivindicación 4 que comprende un agente contra la discapacidad cognitiva, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir el avance de la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir la formación de placa senil, un agente para suprimir la acumulación de beta A, un agente antineurotóxico, un agente para inhibir la formación de fibrillas de beta amiloide A o un agente contra la toxicidad sináptica.
- 20   6. Un método para detectar un oligómero de beta A que comprende la etapa de detectar un oligómero de beta A contenido en una muestra usando el anticuerpo de la reivindicación 1 o 2 o el fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 3.
- 25   7. Un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer que comprende el uso del anticuerpo de la reivindicación 1 o 2 o el fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 3, para detectar un oligómero de beta A en una muestra tomada de un sujeto.
8. El método de la reivindicación 7 que comprende las etapas de:
  - (a) poner en contacto una muestra tomada de un sujeto con el anticuerpo de la reivindicación 1 o 2 o con el fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 3; y
  - 30       (b) medir la cantidad de oligómero de beta A en la muestra, determinándose que el sujeto es un posible paciente de la enfermedad de Alzheimer cuando la cantidad medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 en el que la muestra es sangre o líquido cefalorraquídeo.
- 35   10. Un equipo de reactivos para detectar oligómeros de beta A o para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 o 2 o el fragmento de unión a antígenos de la reivindicación 3.

[Fig. 1]

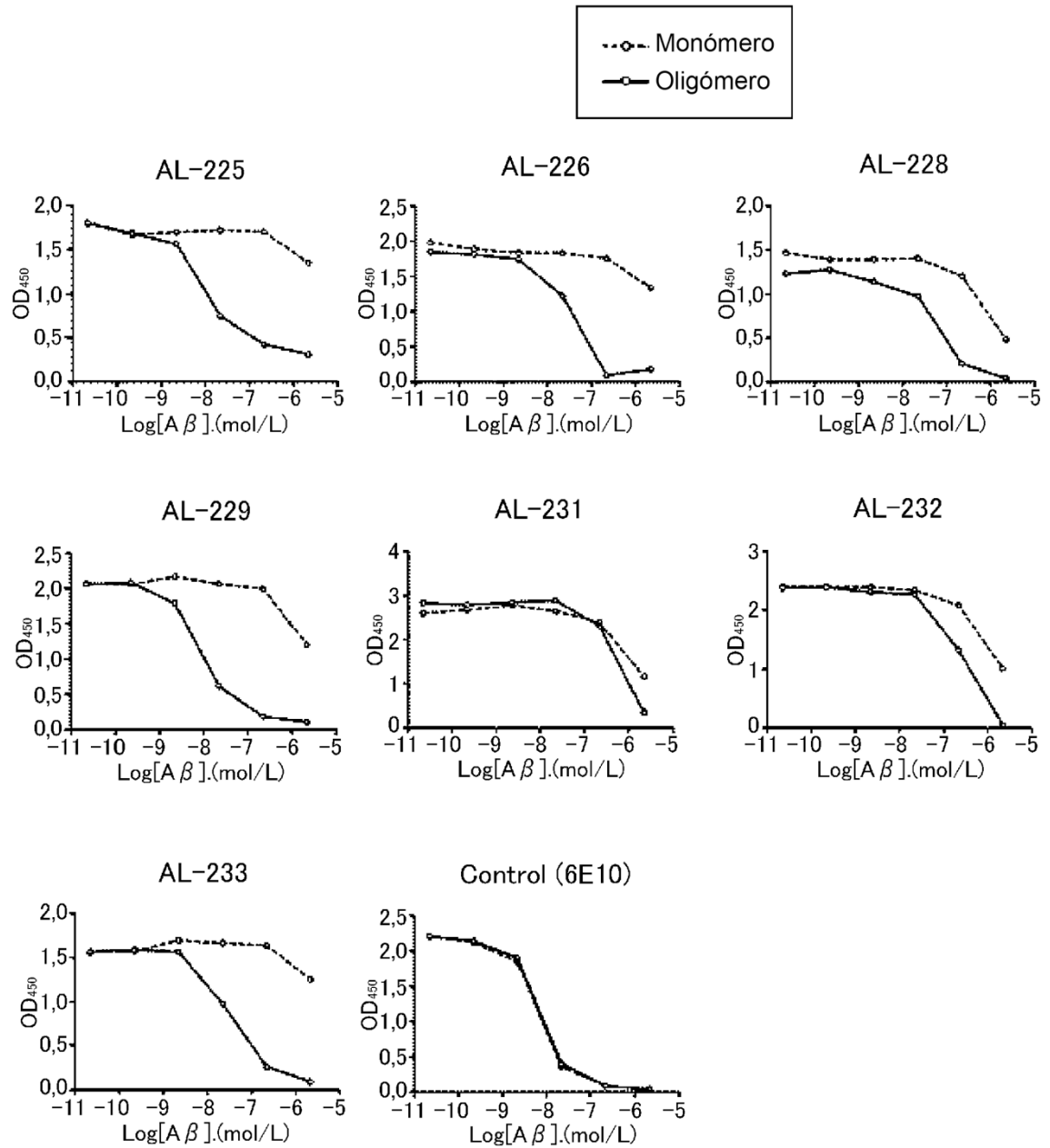


[Fig. 2-1]

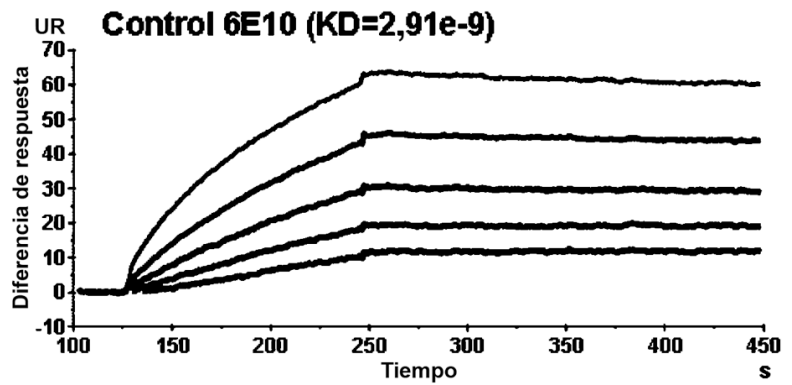
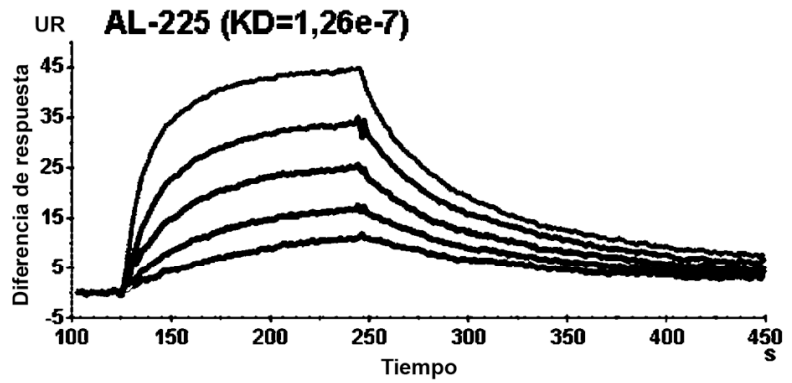
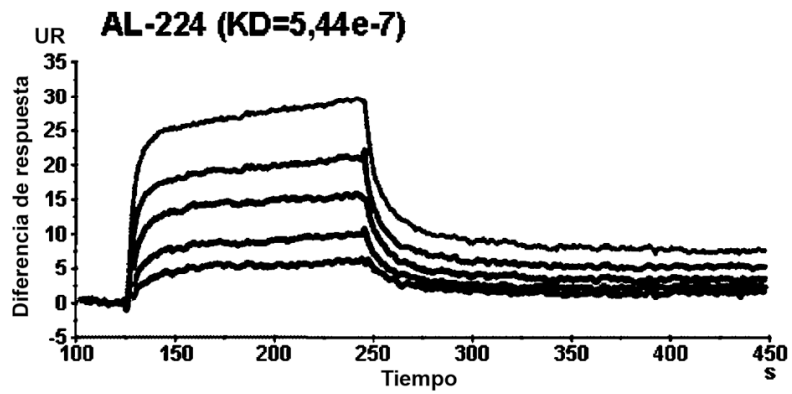
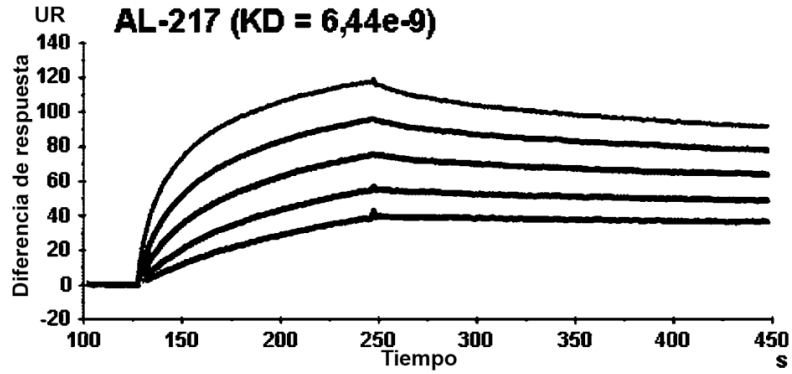




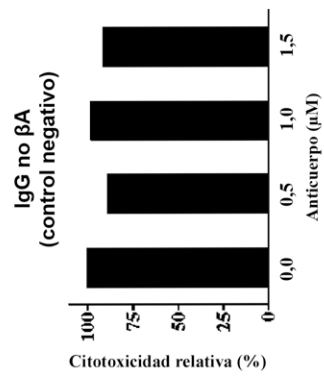
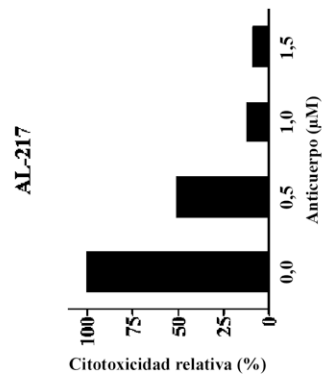
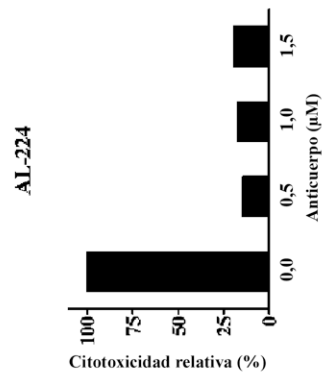
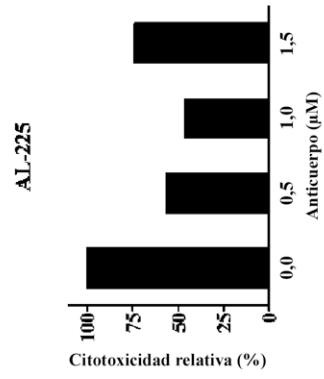
[Fig. 2-2]



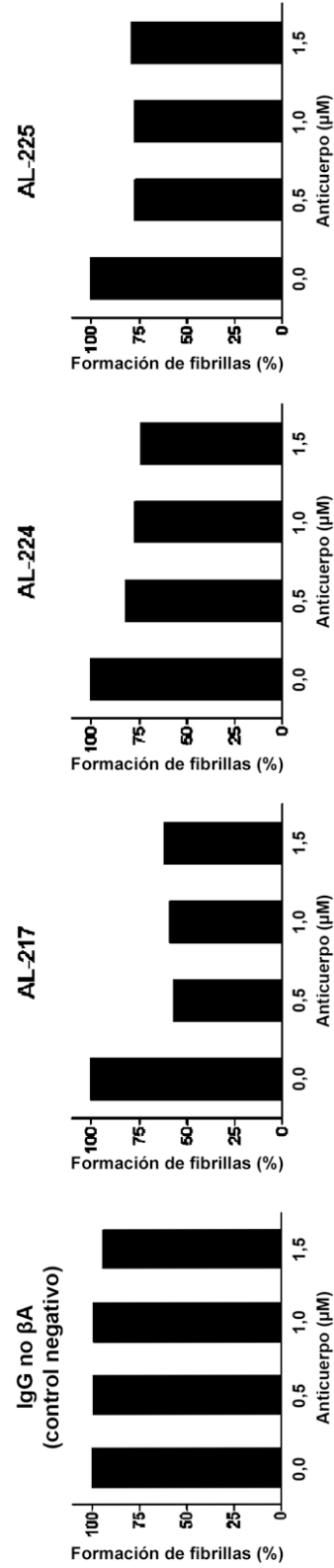
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

