

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 677 329**

51 Int. Cl.:

C07K 16/38 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10017196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09805438 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2321356**

54 Título: **Anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI)**

30 Prioridad:

04.08.2008 US 85980 P

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

01.08.2018

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE, LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard
Whippany, New Jersey 07981-0915, US**

72 Inventor/es:

**WANG, ZHUOZHI;
MURPHY, JOHN, E.;
PAN, JUNLIANG;
JIANG, HAIYAN y
LIU, BING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 677 329 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 monoclonales contra el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI)

Presentación del listado de secuencias

5 El listado de secuencias asociado con esta solicitud se presenta en formato electrónico *mediante* la página Web y se incorpora por tanto por referencia en la memoria descriptiva en su totalidad. El nombre del archivo de texto que contiene el listado de secuencias es MSB7329PCT_Sequence_Listing_ST25.

Campo de las realizaciones

Se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados y fragmentos de los mismos que se unen al inhibidor de la ruta del factor tisular humano (TFPI) e invenciones relacionadas.

10 Antecedentes

La coagulación de la sangre es un proceso por el cual la sangre forma coágulos estables para detener el sangrado. El proceso implica numerosas enzimas y procofactores (o "factores de coagulación") que están en circulación en la sangre. Aquellas enzimas y procofactores interactúan mediante diversas rutas a través de las cuales se convierten, tanto secuencial como simultáneamente, en la forma activada. Finalmente, el proceso da como resultado la activación de la protrombina en trombina mediante el Factor X activado (FXa) en presencia de Factor Va, ion calcio, y plaquetas. La trombina activada induce a su vez la agregación plaquetaria y convierte el fibrinógeno en fibrina, que a continuación se reticula mediante el Factor XIII (FXIIIa) para formar un coágulo.

20 El proceso que conduce a la activación del Factor X se puede llevar a cabo mediante dos rutas distintas: la ruta de activación por contacto (anteriormente conocida como la ruta intrínseca) y la ruta del factor tisular (anteriormente conocida como la ruta extrínseca). Se pensaba anteriormente que la cascada de coagulación consistía en dos rutas de igual importancia vinculadas a una ruta común. Se sabe ahora que la ruta primaria para el inicio de la cascada de coagulación es la ruta del factor tisular.

El Factor X se puede activar mediante el factor tisular (TF) en combinación con el Factor VII activado (FVIIa). El complejo del Factor VIIa y su cofactor esencial, TF, es un potente iniciador de la cascada de coagulación.

25 La ruta de coagulación del factor tisular está controlada negativamente por el inhibidor de la ruta del factor tisular ("TFPI"). TFPI es un inhibidor natural de la retroalimentación dependiente de FXa del complejo FVIIa/TF. Es un miembro de los inhibidores de la serina proteasa de tipo Kunitz multivalente. Fisiológicamente, TFPI se une al Factor X activado (FXa) para formar un complejo heterodimérico, que interactúa posteriormente con el complejo FVIIa/TF para inhibir su actividad, cerrando así la ruta del factor tisular de la coagulación. En principio, el bloqueo de la actividad del TFPI puede restaurar la actividad de FXa y FVIIa/TF, prolongando de esta manera la duración de la acción de la ruta del factor tisular y amplificando la generación de FXa, que es un defecto común en la hemofilia A y B.

35 De hecho, alguna evidencia experimental preliminar ha indicado que el bloqueo de la actividad de TFPI por los anticuerpos contra TFPI normaliza el tiempo de coagulación prolongada o acorta el tiempo de sangrado. Por ejemplo, Nordfang y col. mostraron que el tiempo de protrombina diluida prolongado del plasma de hemofilia se normalizó tras el tratamiento del plasma con anticuerpos contra TFPI (Thromb. Haemost., 1991, 66(4): 464-467). De forma similar, Erhardtsen y col. mostraron que el tiempo de sangrado en el modelo de conejo con hemofilia A se acortó significativamente mediante los anticuerpos dirigidos contra TFPI (Blood Coagulation and Fibrinolysis, 1995, 6: 388-394). Estos estudios sugieren que la inhibición de TFPI por anticuerpos dirigidos contra TFPI puede ser útil para el tratamiento de la hemofilia A o B. Solo se utilizó un anticuerpo policlonal dirigido contra TFPI en estos estudios.

45 Utilizando técnicas de hibridoma, Se prepararon e identificaron anticuerpos monoclonales contra TFPI humano recombinante (rhTFPI). Véase Yang y col., Chin. Med. J., 1998, 111(8): 718-721. Se ensayó el efecto del anticuerpo monoclonal sobre el tiempo de protrombina diluida (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Los experimentos mostraron que el anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI acortó el tiempo de coagulación de tromboplastina diluido del plasma deficiente en factor IX. Esto sugirió que la ruta del factor tisular juega un importante papel no solo en la coagulación fisiológica, sino también en la hemorragia de la hemofilia (Yang y col., Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 1997, 22(4): 297-300).

50 La patente de Estados Unidos n.º 7.015.194 de Kjalke y col. desvela composiciones que comprende FVIIa y un inhibidor de TFPI, incluyendo anticuerpos policlonales o monoclonales, o un fragmento de los mismos, para el tratamiento o la profilaxis de los episodios de sangrado o un tratamiento coagulativo. Se desvela también el uso de dicha composición para reducir el tiempo de coagulación en plasma normal de mamífero. Se sugirió además que un Factor VIII o una variante del mismo puede estar incluido en la composición desvelada de FVIIa y el inhibidor de TFPI. No se sugirió una combinación de FVIII o Factor IX con anticuerpo monoclonal TFPI.

Welsch, D. J. y col., "Effect of lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) on thromboplastin-induced coagulation of normal and hemophilic plasmas", *Thrombosis Res.*, 64(2): 213-222(1991), desvelan el efecto curativo sobre el tiempo de coagulación de los pacientes con hemofilia tras la administración de Ab policlonal y monoclonal unido a LACI (TFPI), pero no desvela un mAb dirigido contra TFPI completamente humano o un mAb caracterizado por (cualesquiera) CDR específicas.

Además del tratamiento para la hemofilia, se ha sugerido también que los inhibidores de TFPI, incluyendo anticuerpos policlonales o monoclonales, se pueden usar para el tratamiento del cáncer (véase la patente de Estados Unidos n.º 5.902.582 de Hung).

Por consiguiente, se necesitan anticuerpos específicos de TFPI para tratar las enfermedades hematológicas y el cáncer.

Generalmente, los anticuerpos terapéuticos para enfermedades humanas se han producido utilizando ingeniería genética para crear anticuerpos murinos, quiméricos, humanizados o completamente humanos. Se mostró que los anticuerpos monoclonales de murino tenían uso limitado como agentes terapéuticos debido a una semivida en suero corta, una incapacidad para estimular funciones efectoras humanas, y la producción de anticuerpos humanos dirigidos contra Ig de ratón. Brekke y Sandlie, "Therapeutic Antibodies for Human Diseases at the Dawn of the Twenty-first Century", *Nature* 2, 53, 52-62 (Ene. 2003). Los anticuerpos quiméricos han mostrado proporcionar un aumento de Ig humanas contra anticuerpos quiméricos. Los anticuerpos humanizados minimizan además el componente de ratón de los anticuerpos. Sin embargo, un anticuerpo completamente humano evita la inmunogenicidad asociada con elementos de murino completamente. Por tanto, existe una necesidad de desarrollar anticuerpos completamente humanos para evitar la inmunogenicidad asociada con otras formas de anticuerpos monoclonales diseñados mediante ingeniería genética. En particular, el tratamiento profiláctico crónico tal como se requeriría para el tratamiento de la hemofilia con un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI tiene un alto riesgo de desarrollar una respuesta inmunitaria al tratamiento si se usa un anticuerpo con un componente de murino o de origen murino debido a la dosificación frecuente requerida y a la larga duración del tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento del anticuerpo para la hemofilia A puede requerir la dosificación semanal para el tiempo de vida de un paciente. esto sería un estímulo continuo. Por tanto, existe la necesidad de un anticuerpo completamente humano para el tratamiento de anticuerpos para la hemofilia y las deficiencias o defectos genéticos y adquiridos en la coagulación.

Se han preparado anticuerpos terapéuticos mediante la tecnología del hibridoma descrita por Koehler and Milstein en "Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity", *Nature* 256, 495-497 (1975). Pueden prepararse también anticuerpos completamente humanos de forma recombinante en procariotas y eucariotas. Se prefiere la producción recombinante de un anticuerpo en una célula hospedadora más bien que la producción de hibridomas para un anticuerpo terapéuticos. La producción recombinante tiene las ventajas de una mayor consistencia del producto, un nivel de producción posiblemente más alto, y una fabricación controlada que minimiza o elimina la presencia de proteínas obtenidas de animales. Por estos motivos, es deseable tener un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI producido de manera recombinante.

Sumario

Se proporcionan anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la ruta del factor tisular humano (TFPI). Se proporcionan además moléculas de ácido nucleico aislado que codifican el mismo. Se desvelan también composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos monoclonales dirigidos contra TFPI y su uso para el tratamiento de las deficiencias o defectos genéticos y adquiridos en la coagulación tales como hemofilia A y B. Se desvelan también los usos de estos anticuerpos para el acortamiento del tiempo de sangrado administrando dicho anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI a un paciente que lo necesita. Se desvelan también los procedimientos para producir un anticuerpo monoclonal que se une a TFPI humano de acuerdo con la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: La actividad de unión de los ejemplos representativos de los Fab, se selecciona entre la clasificación por inmunoprecipitación y el cribado de TFPI humano ("h-TFPI") y TFPI de ratón ("m-TFPI"). Se ensayaron un Fab del control contra Estradiol-BSA ("EsB") y 12 Fab (1-4 y 6-13) seleccionados entre TFPI clasificados mediante inmunoprecipitación. El eje Y denota los resultados de las unidades de fluorescencia de ELISA.

Fig. 2: La actividad funcional in vitro dependiente de la dosis de cuatro anticuerpos representativos dirigidos contra TFPI (4B7: TP-4B7, 2A8: TP-2A8, 2G6: TP-2G6, 2G7: TP-2G7) obtenidos a partir de la clasificación mediante inmunoprecipitación y cribado de una biblioteca de anticuerpos humanos como se muestra por su acortamiento dPT. El experimento implicó 0,5 ug/ml de mTFPI enriquecido en plasma con TFPI agotado.

Fig. 3: La actividad funcional in vitro de Fab dirigido contra TFPI, Fab-2A8 (procedente de TP-2A8), como se analizó en el ensayo ROTEM.

Fig. 4: La actividad de unión a TFPI humano y TFPI de ratón de los clones TP-2G6 ("2G6") tras la conversión en IgG. Δ : unión de IgG-2G6 a TFPI de ratón; \square : unión de IgG-2G6 a TFPI humano; \blacktriangle : Unión de IgG del control a

TFPI de ratón; ■: unión de IgG del control a IgG humana.

Fig. 5: Los anticuerpos TP-2A8 ("2A8") dirigidos contra TFPI, TP-3G1 ("3G1"), y TP-3C2 ("3C2") acortaron el tiempo de coagulación de la sangre completa en ratones con hemofilia A como se ensayó en el ensayo ROTEM. Cada punto representa un ratón individual con hemofilia A.

5 Fig. 6: El alineamiento de la secuencia de aminoácidos entre las cadenas ligeras variables de los anticuerpos monoclonales TP-2A10 dirigidos contra TFPI (SEQ ID NO: 18), TP-2B1 (SEQ ID NO: 22), TP-2A2 (SEQ ID NO: 2), TP-2G2 (SEQ ID NO: 66), TP-2A5.1 (SEQ ID NO: 6), TP-3A3 (SEQ ID NO: 98), TP-2A8 (SEQ ID NO: 14), TP-2B8 (SEQ ID NO: 34), TP-2G7 (SEQ ID NO: 82), TP-4H8 (SEQ ID NO: 170), TP-2G4 (SEQ ID NO: 70), TP-3F2 (SEQ ID NO: 134), TP-2A6 (SEQ ID NO: 10), TP-3A2 (SEQ ID NO: 94), TP-2C1 (SEQ ID NO: 42), TP-3E1 (SEQ ID NO: 126), TP-3F1 (SEQ ID NO: 130), TP-3D3 (SEQ ID NO: 122), TP-4A7 (SEQ ID NO: 150), TP-4G8 (SEQ ID NO: 166), TP-2B3 (SEQ ID NO: 26), TP-2F9 (SEQ ID NO: 62), TP-2G5 (SEQ ID NO: 74), TP-2G6 (SEQ ID NO: 78), TP-2H10 (SEQ ID NO: 90), TP-2B9 (SEQ ID NO: 38), TP-2C7 (SEQ ID NO: 46), TP-3G3 (SEQ ID NO: 142), TP-3C2 (SEQ ID NO: 114), TP-3B4 (SEQ ID NO: 110), TP-2E5 (SEQ ID NO: 58), TP-3C3 (SEQ ID NO: 118), TP-3G1 (SEQ ID NO: 138), TP-2D7 (SEQ ID NO: 50), TP-4B7 (SEQ ID NO: 158), TP-2E3 (SEQ ID NO: 54), TP-2G9 (SEQ ID NO: 86), TP-3C1 (SEQ ID NO: 86), TP-3A4 (SEQ ID NO: 102), TP-2B4 (SEQ ID NO: 30), TP-3H2 (SEQ ID NO: 146), TP-4A9 (SEQ ID NO: 154), TP-4E8 (SEQ ID NO: 162) y TP-3B3 (SEQ ID NO: 106).

20 Fig. 7: El alineamiento de las secuencias de aminoácidos entre las cadenas pesadas variables de anticuerpos monoclonales TP-2A10 dirigidos contra TFPI (SEQ ID NO: 20), TP-3B3 (SEQ ID NO: 108), TP-2G4 (SEQ ID NO: 72), TP-2A5.1 (SEQ ID NO: 8), TP-4A9 (SEQ ID NO: 156), TP-2A8 (SEQ ID NO: 16), TP-2B3 (SEQ ID NO: 28), TP-2B9 (SEQ ID NO: 40), TP-2H10 (SEQ ID NO: 92), TP-3B4 (SEQ ID NO: 112), TP-2C7 (SEQ ID NO: 48), TP-2E3 (SEQ ID NO: 56), TP-3C3 (SEQ ID NO: 120), TP-2G5 (SEQ ID NO: 76), TP-4B7 (SEQ ID NO: 160), TP-2G6 (SEQ ID NO: 80), TP-3C2 (SEQ ID NO: 116), TP-2D7 (SEQ ID NO: 52), TP-3G1 (SEQ ID NO: 140), TP-2E5 (SEQ ID NO: 60), TP-2B8 (SEQ ID NO: 36), TP-3F1 (SEQ ID NO: 132), TP-3A3 (SEQ ID NO: 100), TP-4E8 (SEQ ID NO: 164), TP-4A7 (SEQ ID NO: 152), TP-4H8 (SEQ ID NO: 172), TP-2A6 (SEQ ID NO: 12), TP-2C1 (SEQ ID NO: 44), TP-3G3 (SEQ ID NO: 144), TP-2B1 (SEQ ID NO: 24), TP-2G7 (SEQ ID NO: 84), TP-3H2 (SEQ ID NO: 148), TP-2A2 (SEQ ID NO: 4), TP-3E1 (SEQ ID NO: 128), TP-2G2 (SEQ ID NO: 68), TP-3D3 (SEQ ID NO: 124), TP-2G9 (SEQ ID NO: 88), TP-2B4 (SEQ ID NO: 32), TP-3A2 (SEQ ID NO: 96), TP-2F9 (SEQ ID NO: 64), TP-3A4 (SEQ ID NO: 104), TP-3C1 (SEQ ID NO: 136), TP-3F2 (SEQ ID NO: 136) y TP-4G8 (SEQ ID NO: 168).

30 Fig. 8: Gráfico que muestra la tasa de supervivencia en 24 horas tras un corte transversal de la vena de la cola en ratones tratados con (1) el pepticuerpo TP-2A8 ("2A8") dirigido contra TFPI, (2) 2A8 y el factor VIII recombinante, (3) IgG de ratón, y (4) el factor VIII recombinante.

Fig. 9: Gráficos que muestra los ensayos del tiempo de coagulación y el tiempo de formación de coágulos en ratones tratados con el anticuerpo TP-2A8 ("2A8") dirigido contra TFPI, el factor VIIa, y la combinación de 2A8 y el factor VIIa.

35 Fig. 10: Gráfico que muestra el tiempo de coagulación de la sangre humana normal tratada con un inhibidor de FVIII con el anticuerpo TP-2A8 ("2A8") dirigido contra TFPI y el anticuerpo TP-4B7 ("4B7") dirigido contra TFPI en comparación con el inhibidor de FVIII solo.

Descripción detallada

Definiciones

40 La expresión "inhibidor de la ruta del factor tisular" o "TFPI" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier variante, isoforma y especie homóloga de TFPI humano que se expresa naturalmente por las células. En una realización preferida de la invención, la unión de un anticuerpo de la invención a TFPI reduce el tiempo de coagulación de la sangre.

45 Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo" se refiere a un anticuerpo entero y a cualquier fragmento de unión a antígeno (es decir, "porción de unión a antígeno") o a una única cadena del mismo. El término incluye una molécula de inmunoglobulina de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo de IgG) que se produce o forma de manera natural gracias a procesos de recombinación de fragmentos génicos normales de la inmunoglobulina, o una porción inmunitariamente activa de una molécula de inmunoglobulina, tal como un fragmento de anticuerpo, que retiene la actividad de unión específica. Con respecto a la estructura, un fragmento de anticuerpo se une con el mismo antígeno que es reconocido por el anticuerpo de longitud completa. Por ejemplo, un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI se une a un epítipo de TFPI. La función de unión a antígeno de un anticuerpo puede llevarse a cabo por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados en la expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente consistente en los dominios V_L , V_H , C_L y C_{H1} ; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y C_{H1} ; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un único brazo de un anticuerpo, v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) *Nature*, 341:544-546), que consiste en un dominio V_H ; y (vi) una región determinante de la complementariedad aislada (CDR). Además, aunque los dos dominios del

fragmento Fv, V_L y V_H, están codificados por genes separados, se pueden unir, usando procedimientos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permite ser preparados como una proteína monocatenaria en la que la pareja de regiones V_L y V_H forman moléculas monovalentes (conocidas como Fv monocatenario (scFv); véanse, por ejemplo, Bird y col. (1988) *Science*, 242:423-426; y Huston y col. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5879-5883). Se pretende también que dichos anticuerpos monocatenarios estén abarcados en la expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, y los fragmentos se criban para su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "inhibe la unión" y "bloquea la unión" (por ejemplo, refiriéndose a la inhibición/bloqueo de la unión del ligando de TFPI al TFPI) se utilizan indistintamente e incluyen la inhibición o bloqueo tanto parcial como completa. Se pretende también que la inhibición y el bloqueo incluyan cualquier disminución medible en la afinidad de unión de TFPI a un sustrato fisiológico cuando está en contacto con un anticuerpo dirigido contra TFPI en comparación con TFPI que no está en contacto con un anticuerpo dirigido contra TFPI, por ejemplo, el bloqueo de la interacción de TFPI con el factor Xa o el bloqueo de la interacción de un complejo TFPI-factor Xa con factor tisular, factor VIIa o el complejo de factor tisular/factor VIIa en al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%.

Las expresiones "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de una única composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad y afinidad de unión para un epítipo concreto. Por consiguiente, la expresión "anticuerpo monoclonal humano" se refiere a anticuerpos que muestran una única especificidad de unión que tiene regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulina de la estirpe germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis *in vitro* aleatoria o específica de un sitio, o mediante mutación somática *in vivo*).

Se pretende que un "anticuerpo aislado", tal como se usa en el presente documento, se refiera a un anticuerpo que está sustancialmente exento de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une a TFPI está sustancialmente exento de anticuerpos que se unen a antígenos diferentes de TFPI). Un anticuerpo aislado que se une a un epítipo, isoforma o variante de TFPI humano puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, de otras especies (por ejemplo, homólogos de especies de TFPI). Por otra parte, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otros materiales celulares y/o químicos.

Como se usa en el presente documento, "unión específica" se refiere a la unión de un anticuerpo a un antígeno predeterminado. Normalmente, el anticuerpo se une con una afinidad de al menos aproximadamente 10⁵ M⁻¹ y se une a un antígeno predeterminado con una afinidad que es mayor, por ejemplo, al menos dos veces mayor, que su afinidad por la unión a un antígeno irrelevante (por ejemplo, BSA, caseína) diferente del antígeno predeterminado o un antígeno estrechamente relacionado. Las frases "un anticuerpo que reconoce un antígeno" y "un anticuerpo específico de un antígeno" se usan de manera indistinta en el presente documento con la expresión "un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno".

Como se usa en el presente documento, la expresión "alta afinidad" por un anticuerpo IgG se refiere a una afinidad de unión de al menos aproximadamente 10⁷M⁻¹, en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10⁸M⁻¹, en algunas realizaciones, al menos aproximadamente 10⁹M⁻¹, 10¹⁰M⁻¹, 10¹¹M⁻¹ o más, por ejemplo, hasta 10¹³M⁻¹ o más. Sin embargo, la unión de "alta afinidad" puede variar para otros isotipos de anticuerpos. Por ejemplo, unión de "alta afinidad" por un isotipo de IgM se refiere a una afinidad de unión de al menos aproximadamente 1,0 x 10⁷M⁻¹. Como se usa en el presente documento, el término "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (por ejemplo, IgM o IgG1) que codifica los genes de la región constante de la cadena pesada.

"Región determinante de la complementariedad" o "CDR" se refiere a una de tres regiones hipervariables en la región variable de la cadena pesada o la región variable de la cadena ligera de una molécula de anticuerpo que forma la superficie de unión a antígeno en el extremo N que es complementaria a la estructura tridimensional del antígeno unido. Procediendo del extremo N de una cadena pesada o ligera, estas regiones determinantes de la complementariedad se denotan como "CDR1", "CDR2", y "CDR3", respectivamente. Las CDR están involucradas en la unión de antígeno-anticuerpo y la CDR3 comprende una región única específica para la unión de un antígeno con un anticuerpo. Un sitio de unión a antígeno, por lo tanto, puede incluir seis CDR, que comprenden las regiones CDR de cada región V de una cadena pesada y una cadena ligera.

Como se usa en el presente documento, "sustituciones conservativas" se refiere a las modificaciones de un polipéptido que implican la sustitución de uno o más aminoácidos que tienen propiedades bioquímicas similares que no dan resultado la pérdida de una función biológica o bioquímica del polipéptido. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es aquella donde el resto de aminoácido se sustituye por un resto de aminoácido que tiene una cadena secundaria similar. Las familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas secundarias similares se han definido en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas secundarias básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas secundarias ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas

secundarias polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas secundarias no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas secundarias beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Se prevé que los anticuerpos de la presente invención puedan tener sustituciones de aminoácidos conservativas y retener todavía la actividad.

Para los ácidos nucleicos y polipéptidos, la expresión "homología sustancial" indica que dos ácidos nucleicos o dos polipéptidos, o las secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean y se comparan de forma óptima, son idénticos, con las inserciones o deleciones de aminoácidos adecuadas, en al menos aproximadamente 80% de los nucleótidos o aminoácidos, usualmente al menos aproximadamente 85%, preferentemente aproximadamente 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, o 95%, más preferentemente al menos aproximadamente 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, o 99,5% de los nucleótidos o aminoácidos. Como alternativa, existe una homología sustancial de los ácidos nucleicos cuando los segmentos se hibriden en condiciones de hibridación selectivas para el complemento de la hebra. La invención incluye secuencias de ácidos nucleicos y secuencias de polipéptidos que tienen una homología sustancial con las secuencias de ácidos nucleicos específicas y las secuencias de ácidos nucleicos enumeradas en el presente documento.

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de homología = n.º de posiciones idénticas / n.º total de posiciones x 100), teniendo en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, cuya necesidad se va a introducir para el alineamiento óptimo de las dos secuencias. Se puede llevar a cabo la comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias utilizando un algoritmo matemático, tal como, sin limitación, el módulo AlignX™ del VectorNTI™ (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Para AlignX™, los parámetros por defecto del alineamiento múltiple son: penalización por apertura de hueco: 10; penalización por extensión de hueco: 0,05; intervalo de penalización por separación de hueco: 8; % de identidad para el retraso del alineamiento: 40. (se encuentran detalles adicionales en <http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/LINNEA-Online-Guides/LINNEA-Communities/Vector-NTI-Community/Sequence-analysis-and-data-management-software-for-PCs/AlignX-Module-for-Vector-NTI-Advance.reg.us.html>).

Otro procedimiento para determinar la mejor correspondencia global entre una secuencia solicitada (una secuencia de la presente invención) y una secuencia sujeto, denominado también alineamiento global de secuencia, puede determinarse utilizando el programa informático CLUSTALW (Thompson y col., Nucleic Acids Research, 1994, 2(22): 4673-4680), que se basa en el algoritmo de Higgins y col., (Computer Applications in the Biosciences (CABIOS), 1992, 8(2): 189-191). En un alineamiento de secuencias las secuencias solicitada y sujeto son ambas secuencias de ADN. El resultado de dicho alineamiento de secuencias global es el porcentaje de identidad. Los parámetros preferidos utilizados en un alineamiento CLUSTALW de secuencias de ADN para calcular el porcentaje de identidad mediante alineamientos por parejas son: Matriz = IUB, k-tupla = 1, Número de diagonales superiores = 5, Penalización por hueco = 3, Penalización por apertura de hueco = 10, Penalización por extensión de hueco = 0,1. Para múltiples alineamientos, se prefieren los siguientes parámetros CLUSTALW: Penalización por apertura de hueco = 10, Parámetro de extensión de hueco = 0,05; Intervalo de penalización por separación de hueco= 8; % de identidad para el retraso del alineamiento= 40.

Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular, o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura. Un ácido nucleico está "aislado" o "se ha vuelto sustancialmente puro" cuando se purifica por separado de otros componentes celulares con los que se asocia normalmente en el entorno natural. Para aislar un ácido nucleico, se pueden usar técnicas normalizadas tales como las siguientes: tratamiento alcalino/SDS, formación de bandas de CsCl, cromatografía en columna, electroforesis en gel de agarosa y otros bien conocidos en la técnica.

Anticuerpos monoclonales

Se identificaron cuarenta y cuatro anticuerpos de unión a TFPI y se cribaron mediante inmunoprecipitación y se cribaron de bibliotecas de anticuerpos humanos contra TFPI humano. La región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera de cada anticuerpo monoclonal se secuenciaron y se identificaron sus regiones CDR. Los números identificadores de secuencias ("SEQ ID NO") que corresponden a estas regiones de cada anticuerpo monoclonal se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Sumario de los números identificadores de secuencias ("SEQ ID NO") de la región variable de la cadena pesada ("VH") y la región variable de la cadena ligera ("VL") de cada uno de los anticuerpos monoclonales de unión a TFPI. Se proporcionan también los números identificadores de secuencias de las regiones CDR ("CDR1," "CDR2," y "CDR3") de cada cadena pesada y ligera. N.A.: secuencia de ácido nucleico; A.A.: secuencia de aminoácidos.

Clon	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A2	1	2	3	4	173	216	259	302	345	388

ES 2 677 329 T3

(continuación)

Clon	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A5.1	5	6	7	8	174	217	260	303	346	389
TP-2A6	9	10	11	12	175	218	261	304	347	390
TP-2A8	13	14	15	16	176	219	262	305	348	391
TP-2A10	17	18	19	20	177	220	263	306	349	392
TP-2B1	21	22	23	24	178	221	264	307	350	393
TP-2B3	25	26	27	28	179	222	265	308	351	394
TP-2B4	29	30	31	32	180	223	266	309	352	395
TP-2B8	33	34	35	36	181	224	267	310	353	396
TP-2B9	37	38	39	40	182	225	268	311	354	397
TP-2C1	41	42	43	44	183	226	269	312	355	398
TP-2C7	45	46	47	48	184	227	270	313	356	399
TP-2D7	49	50	51	52	185	228	271	314	357	400
TP-2E3	53	54	55	56	186	229	272	315	358	401
TP-2E5	57	58	59	60	187	230	273	316	359	402
TP-2F9	61	62	63	64	188	231	274	317	360	403
TP-2G2	65	66	67	68	189	232	275	318	361	404
TP-2G4	69	70	71	72	190	233	276	319	362	405
TP-2G5	73	74	75	76	191	234	277	320	363	406
TP-2G6	77	78	79	80	192	235	278	321	364	407
TP-2G7	81	82	83	84	193	236	279	322	365	408
TP-2G9	85	86	87	88	194	237	280	323	366	409
TP-2H10	89	90	91	92	195	238	281	324	367	410
TP-3A2	93	94	95	96	196	239	282	325	368	411
TP-3A3	97	98	99	100	197	240	283	326	369	412
TP-3A4	101	102	103	104	198	241	284	327	370	413
TP-3B3	105	106	107	108	199	242	285	328	371	414
TP-3B4	109	110	111	112	200	243	286	329	372	415
TP-3C2	113	114	115	116	201	244	287	330	373	416
TP-3C3	117	118	119	120	202	245	288	331	374	417
TP-3D3	121	122	123	124	203	246	289	332	375	418
TP-3E1	125	126	127	128	204	247	290	333	376	419
TP-3F1	129	130	131	132	205	248	291	334	377	420
TP-3F2	133	134	135	136	206	249	292	335	378	421
TP-3G1	137	138	139	140	207	250	293	336	379	422
TP-3G3	141	142	143	144	208	251	294	337	380	423

(continuación)

Clon	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-3H2	145	146	147	148	209	252	295	338	381	424
TP-4A7	149	150	151	152	210	253	296	339	382	425
TP-4A9	153	154	155	156	211	254	297	340	383	426
TP-4B7	157	158	159	160	212	255	298	341	384	427
TP-4E8	161	162	163	164	213	256	299	342	385	428
TP-4G8	165	166	167	168	214	257	300	343	386	429
TP-4H8	169	170	171	172	215	258	301	344	387	430
TP-3C1	85	86	135	136	194	237	280	335	378	421

Se desvelan anticuerpos monoclonales aislados que se unen a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que los anticuerpos comprenden una CDR3 de una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 388-430. Estas CDR3 se identifican a partir de las cadenas pesadas de los anticuerpos identificados durante el cribado por inmunoprecipitación y el cribado. se desvelan además anticuerpos que comprenden adicionalmente (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 345-387, o (c) ambas de una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 302-344 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 345-387.

Se desvelan además anticuerpos que comparten una CDR3 de una de las cadenas ligeras de los anticuerpos identificado durante el cribado por inmunoprecipitación y el cribado. Por tanto, la presente desvelación se dirige a un anticuerpo monoclonal aislado que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 259-301. se desvelan además anticuerpos que comprenden adicionalmente (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 173-215, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 216-258, o (c) ambas de una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 173-215 y una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 216-258.

Se desvelan además anticuerpos que comprenden una CDR3 procedente de una cadena pesada y una CDR3 procedente de una cadena ligera de los anticuerpos identificados a partir del cribado y del cribado por inmunoprecipitación. Por tanto, se desvela un anticuerpo que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 388-430 y una CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 259-301. El anticuerpo desvelado comprende además (a) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 302-344, (b) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 345-387, (c) una CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 173-215, y/o (d) una CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 216-258.

El anticuerpo desvelado comprende regiones variables de la cadena pesada y ligera que comprenden:

(a) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 173, 216 y 259 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 302, 345 y 388;

(b) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 174, 217 y 260 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 303, 346 y 389;

(c) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 175, 218 y 261 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 304, 347 y 390;

(ll) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 210, 253 y 296 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 339, 382 y 425;

5 (mm) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 211, 254 y 297 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 340, 383 y 426;

(nn) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 212, 255 y 298 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 341, 384 y 427;

10 (oo) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 213, 256 y 299 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 342, 385 y 428;

15 (pp) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 214, 257 y 300 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 343, 386 y 429;

(qq) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 215, 258 y 301 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 344, 387 y 430; o

20 (rr) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 194, 237 y 280 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 335, 378 y 421.

Se desvelan además anticuerpos que comprenden:

(a) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 2 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 4;

25 (b) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 6 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 8;

(c) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 10 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 12;

30 (d) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 14 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 16;

(e) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 18 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 20;

(f) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 22 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 24;

35 (g) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 26 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 28;

(h) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 30 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 32;

40 (i) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 34 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 36;

(j) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 38 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 40;

(k) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 42 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 44;

45 (l) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 46 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 48;

(m) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 50 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 52;

(kk) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 146 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 148;

(ll) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 150 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 152;

5 (mm) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 154 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 156;

(nn) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 158 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 160;

10 (oo) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 162 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 164;

(pp) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 166 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 168;

(qq) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 170 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 172; o

15 (rr) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 136.

Se desvela también un anticuerpo monoclonal aislado que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos que se muestran en la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 168 y SEQ ID NO: 172.

30 Se desvela también un anticuerpo monoclonal aislado que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera humana que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos que se muestran en la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 166, y SEQ ID NO: 170.

40 Además de confiar en las descripciones de anticuerpos que utilizan los identificadores de secuencias descritos anteriormente, algunos pueden también describirse por referencia a los clones Fab aislados en los experimentos descritos en el presente documento. En algunos casos, los anticuerpos recombinantes comprenden las CDR3 de la cadena pesada y/o ligera de los siguientes clones: TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8. En algunos casos, los anticuerpos pueden comprender además las CDR2 de estos anticuerpos y comprender además adicionalmente las CDR1 de estos anticuerpos. En otros casos, los anticuerpos pueden comprender además algunas combinaciones de las CDR.

50 Por consiguiente, se desvelan anticuerpos dirigidos contra TFPI que comprenden: (1) regiones marco de la cadena pesada humana, una región CDR1 de la cadena pesada humana, y una región CDR2 de la cadena pesada humana, una región CDR3 de la cadena pesada humana, en la que la región CDR3 de la cadena pesada humana es la CDR3 de la cadena pesada de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8; y (2) regiones marco de la cadena ligera humana, una región CDR1 de la cadena ligera humana, una región CDR2 de la cadena ligera humana, y una región CDR3 de la cadena ligera humana, en la que la región CDR3 de la cadena ligera humana es la CDR3 de la

cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8, en la que el anticuerpo se une a TFPI. El anticuerpo puede comprender además la CDR2 de la cadena pesada y/o la CDR2 de la cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8. El anticuerpo puede comprender además la CDR1 de la cadena pesada y/o la CDR1 de la cadena ligera de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8.

Las regiones CDR1, 2, y/o 3 de los anticuerpos diseñados mediante ingeniería genética descritos anteriormente pueden comprender la(s) secuencia(s) de aminoácidos exactas de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, o TP-4H8 desveladas en el presente documento.

Sin embargo, la persona normalmente experta en la materia apreciará que alguna desviación de las secuencias exactas de la CDR de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8 puede ser posible reteniendo aún a la vez la capacidad del anticuerpo de unirse eficazmente a TFPI. Por consiguiente, el anticuerpo diseñado mediante ingeniería genética puede estar compuesto de una o más CDR que son, por ejemplo, al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 99,5% idénticas a una o más CDR de TP-2A2, TP-2A5.1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 o TP-4H8.

El anticuerpo puede ser de cualquiera de las diversas clases de anticuerpos, tales como, sin limitación, una IgG1, una IgG2, una IgG3, una IgG4, una IgM, una IgA1, una IgA2, una IgA secretoria, una IgD, y un anticuerpo IgE.

En una realización, se proporciona un anticuerpo monoclonal humano completamente aislado que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano.

Se desvela también un anticuerpo monoclonal humano completamente aislado que se une al dominio 2 de Kunitz de un inhibidor de la ruta del factor tisular humano.

Ácidos nucleicos

Se proporcionan también moléculas de ácidos nucleicos aislados que codifican algunos de los anticuerpos monoclonales descritos anteriormente. **Procedimientos de preparar anticuerpos contra TFPI**

El anticuerpo monoclonal puede producirse de manera recombinante expresando una secuencia de nucleótidos que codifica las regiones variables del anticuerpo monoclonal de acuerdo con la invención en una célula hospedadora. Con la ayuda de un vector de expresión, se puede transfectar un ácido nucleico que contiene la secuencia de nucleótidos y expresarse en una célula hospedadora adecuada para la producción. Por consiguiente, se desvela también un procedimiento para producir un anticuerpo monoclonal que se une a un TFPI humano que comprende:

(a) transfectar una molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo monoclonal de la invención en una célula hospedadora,

(b) cultivar la célula hospedadora con el fin de expresar el anticuerpo monoclonal en la célula hospedadora, y opcionalmente

(c) aislar y purificar el anticuerpo monoclonal producido,

en el que la molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo monoclonal de la presente invención.

En un ejemplo, para expresar los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpos de los mismos, los ADN que codifican las cadenas ligera y pesada parciales o de longitud completa obtenidos mediante técnicas de biología molecular se insertan en vectores de expresión de tal manera que los genes están unidos operativamente a secuencias de control

de la transcripción y la traducción. En este contexto, se pretende que la expresión "unido operativamente" signifique que un gen de un anticuerpo está ligado en un vector de tal manera que las secuencias de control de la transcripción y la traducción en el vector sirven a su función prevista de regular la transcripción y la traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se seleccionan para ser compatibles con la expresión de la célula hospedadora utilizada. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en vectores separados o, de forma más típica, ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes del anticuerpo se insertan en el vector de expresión mediante procedimientos normalizados (por ejemplo, ligadura de sitios de restricción complementarios en el fragmento del gen del anticuerpo y el vector, o ligadura del extremo enromado si no están presentes sitios de restricción). Las regiones variables de la cadena ligera y pesada de los anticuerpos descritos en el presente documento se pueden usar para crear los genes de un anticuerpo de longitud completa de cualquier isotipo de anticuerpo insertándolos en los vectores de expresión que codifican ya las regiones constantes de la cadena pesada y las regiones constantes de la cadena ligera del isotipo deseado de tal manera que el segmento V_H está unido operativamente al(a los) segmento(s) C_H en el vector y el segmento V_L está unido operativamente al segmento C_L en el vector. De manera adicional o como alternativa, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido de señalización que facilita la secreción de la cadena de anticuerpo a partir de una célula hospedadora. El gen de la cadena del anticuerpo puede clonarse en el vector de tal manera que el péptido de señalización está unido en marco al extremo amino del gen de la cadena del anticuerpo. El péptido de señalización puede ser un péptido de señalización de la inmunoglobulina o un péptido de señalización heterólogo (es decir, un péptido de señalización procedente de una proteína no de inmunoglobulina).

Además de los genes que codifican la cadena del anticuerpo, Los vectores de expresión recombinantes de la invención transportan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de la cadena del anticuerpo en una célula hospedadora. Se pretende que la expresión "secuencia reguladora" incluya promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de la cadena del anticuerpo. Dichas secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990). Se apreciará por los expertos en la materia que el diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de las secuencias reguladoras puede depender de dichos factores como la elección de la célula hospedadora que se va a transformar, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Los ejemplos de secuencias reguladoras de la expresión de células hospedadoras de mamíferos incluyen elementos víricos que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV), virus 40 de simio (SV40), adenovirus, (por ejemplo, el promotor tardío mayor de adenovirus (AdMLP)) y poliovirus. Como alternativa, se pueden usar secuencias reguladoras no víricas, tales como el promotor de la ubiquitina o el promotor de la β -globina.

Además de los genes de la cadena del anticuerpo y las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes pueden transportar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en las células hospedadoras (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células hospedadoras en las que se ha introducido el vector (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 4.399.216, 4.634.665, y 5.179.017, todas de Axel y col.). Por ejemplo, normalmente, el gen marcador seleccionable confiere resistencia a los fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido dicho vector. Los ejemplos de genes marcadores seleccionables incluyen el gen de la dihidrofolato reductasa (DHFR) (para uso en células hospedadoras dhfr- con selección/amplificación de metotrexato) y el gen neo (para la selección de G418).

Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, el(los) vector(es) de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera se transfecta(n) en una célula hospedadora mediante técnicas normalizadas. Se pretende que las diversas formas del término "transfección" abarquen una amplia variedad de técnicas comúnmente utilizadas para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-dextrano y similares. aunque es teóricamente posible expresar los anticuerpos de la invención tanto en células hospedadoras procariotas como en células hospedadoras eucariotas, expresión de anticuerpos en células eucariotas, y lo más preferente, células hospedadoras de mamíferos, es lo más preferido debido a que dichas células eucariotas, y en particular las células de mamíferos, son más propensas que las células eucariotas para ensamblar y secretar un anticuerpo inmunológicamente activo y plegado adecuadamente.

Los ejemplos de células hospedadoras de mamíferos para expresar los anticuerpos recombinantes incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) (incluyendo células CHO dhfr-, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, utilizadas con un marcador DHFR seleccionable, por ejemplo, como se describe en R. J. Kaufman y P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621), células NSO de mieloma, células COS, células HKB11 y células SP2. Cuando los vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos se introducen en células hospedadoras de mamíferos, los anticuerpos se producen cultivando las células hospedadoras durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospedadoras o la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el cual se hacen crecer las células hospedadoras. Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo utilizando procedimientos de purificación de proteínas normalizados, tales como ultrafiltración, cromatografía de exclusión molecular, cromatografía de intercambio iónico y centrifugación.

Uso de secuencias de anticuerpos parciales para expresar anticuerpos intactos

Los anticuerpos interactúan con antígenos diana predominantemente a través de restos de aminoácidos que se localizan en las seis CDR de la cadena pesada y la cadena ligera. Por este motivo, las secuencias de aminoácidos en las CDR son más diversas entre anticuerpos individuales que las secuencias fuera de las CDR. Véanse, por ejemplo, las Figs. 6 y 7, en las que se identifican las regiones CDR en las cadenas variables ligera y pesada, respectivamente, del anticuerpo monoclonal de acuerdo con la presente invención. Debido a que las secuencias de las CDR son responsables de la mayoría de interacciones antígeno-anticuerpo, es posible expresar anticuerpos recombinantes que imitan las propiedades de los anticuerpos específicos que se producen naturalmente mediante la construcción de vectores de expresión que incluyen secuencias de la CDR procedentes del anticuerpo específico que se produce naturalmente injertado sobre secuencias marco procedentes de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véase, por ejemplo, Riechmann, L. y col., 1998, Nature 332:323-327; Jones, P. y col., 1986, Nature 321:522-525; y Queen, C. y col., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:10029-10033). Dichas secuencias marco se pueden obtener de bases de datos de ADN públicas que incluyen secuencias génicas del anticuerpo de la línea germinal. Estas secuencias génicas de la línea germinal diferirán de las secuencias génicas del anticuerpo maduro debido a que no incluirán genes variables completamente ensamblados, que se forman mediante la unión V(D)J durante la maduración de los linfocitos B. No es necesario obtener la secuencia de ADN completa de un anticuerpo concreto a fin de recrear un anticuerpo recombinante intacto que tiene propiedades de unión similares a las del anticuerpo original (véase, documento WO 99/45962). La de la cadena pesada y ligera parcial que abarca las regiones de la CDR es normalmente suficiente para este fin. La secuencia parcial se usa para determinar que segmentos génicos variables y de unión de la línea germinal contribuyeron a los genes variables del anticuerpo recombinado. La secuencia de la línea germinal se usa a continuación para rellenar las porciones desaparecidas de las regiones variables. Las secuencias líder de la cadena pesada y ligera se escinden durante la maduración de la proteína y no contribuyen a las propiedades del anticuerpo final. Por este motivo, es necesario utilizar la secuencia líder de la línea germinal correspondiente para las construcciones de expresión. Para añadir secuencias desaparecidas, las secuencias de ADNc clonadas pueden combinarse con oligonucleótidos sintéticos mediante ligadura o amplificación de la PCR. Como alternativa, la región variable completa puede sintetizarse como un conjunto de oligonucleótidos cortos, solapantes, y combinarse mediante amplificación de la PCR para crear un clon de la región variable enteramente sintético. Este proceso tiene determinadas ventajas tales como la eliminación o la inclusión o sitios de restricción concretos, o la optimización de codones concretos.

Las secuencias de nucleótidos de los transcritos de la cadena pesada y ligera se usan para diseñar un conjunto de oligonucleótidos sintéticos solapantes para crear secuencias V sintéticas con capacidades de codificación de aminoácidos idénticas como las secuencias naturales. Las secuencias de la cadena pesada y kappa sintéticas pueden diferir de las secuencias naturales de tres maneras: anillos de bases nucleotídicas repetidas están interrumpidos para facilitar la síntesis de oligonucleótidos y la amplificación de la PCR; se incorporan sitios de inicio de la traducción óptimos de acuerdo con las reglas de Kozak (Kozak, 1991, J. Biol. Chem. 266:19867-19870); y se diseñan sitios HindIII en la dirección 5' de los sitios de inicio de la traducción.

Para las regiones variables de la cadena pesada y ligera, las secuencias de las hebras con codificación optimizada y sin la codificación correspondiente se rompen en secciones de 30-50 nucleótidos en aproximadamente el punto medio del oligonucleótido sin codificación. Por tanto, para cada cadena, los oligonucleótidos pueden ensamblarse en conjuntos bicatenarios solapantes que abarcan segmentos de 150-400 nucleótidos. Los combinados se usan a continuación como moldes para producir los productos de amplificación de la PCR de 150-400 nucleótidos. Normalmente, un único conjunto de oligonucleótidos de la región variable se romperá en dos combinados que se amplifican por separado para generar dos productos de la PCR solapantes. Estos productos solapantes se combinan a continuación mediante la amplificación de la PCR para formar la región variable completa. Puede ser también deseable incluir un fragmento solapante de la región constante de la cadena pesada o ligera en la amplificación de la PCR para generar fragmentos que pueden clonarse fácilmente en las construcciones del vector de expresión.

Las regiones variables de la cadena pesada y ligera reconstruidas se combinan a continuación con el promotor clonado, el inicio de la traducción, la región constante, las secuencias de poliadenilación y terminación de la transcripción 3' no traducidas para formar las construcciones de vector de expresión. Las construcciones de expresión de la cadena pesada y ligera pueden combinarse en un único vector, cotransfectarse, transfectarse en serie, o transfectarse por separado en células hospedadoras que a continuación se fusionan para formar una célula hospedadora que expresa ambas cadenas.

Por tanto, en otro aspecto, las características estructurales de un anticuerpo humano dirigido contra TFPI, por ejemplo, TP2A8, TP2G6, TP2G7, TP4B7, etc., se utilizan para crear anticuerpos humanos dirigidos contra TFPI relacionados estructuralmente que retienen la función de unión a TFPI. De manera más específica, una o más CDR de las regiones de la cadena pesada y ligera identificadas específicamente de los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden combinar de forma recombinante con regiones marco humanas conocidas y CDR para crear anticuerpos humanos dirigidos contra TFPI adicionales diseñados mediante ingeniería genética recombinante de la invención.

Por consiguiente, en otro aspecto, se desvela un procedimiento para preparar un anticuerpo dirigido contra TFPI que comprende: preparar un anticuerpo que comprende (1) regiones marco de la cadena pesada humana y CDR de la

cadena pesada humana, en el que el la CDR3 de la cadena pesada humana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 388-430 y/o (2) las regiones marco de la cadena ligera humana y las CDR de la cadena ligera humana, en el que la CDR3 de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259-301; en el que el anticuerpo retiene la capacidad de unirse a TFPI. En otras realizaciones, el procedimiento se practica usando otras CDR de la invención.

Composiciones farmacéuticas

Se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de anticuerpos monoclonales dirigidos contra TFPI y un transportador farmacéuticamente aceptable. "transportador farmacéuticamente aceptable" es una sustancia que se puede añadir al principio activo para ayudar a formular o estabilizar la preparación y no produce efectos toxicológicos adversos significativos al paciente. Los ejemplos de dichos transportadores son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen agua, azúcares tales como maltosa o sacarosa, albúmina, sales tales como cloruro de sodio, etc. Se describen otros transportadores por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI.

Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para las preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. La composición se formula preferentemente para inyección parenteral. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para proporcionar una alta concentración de fármaco. El transportador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. En algunos casos, incluirá agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización mediante microfiltración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico, y los otros principios requeridos que se han enumerado anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos procedimientos de preparación son el secado a vacío y la criodesecación (liofilización) que da como resultado un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones anteriormente filtrada en estéril.

Usos farmacéuticos

El anticuerpo monoclonal puede utilizarse para fines terapéuticos para tratar deficiencias o defectos genéticos y adquiridos en la coagulación. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales descritos anteriormente se pueden utilizar para bloquear la interacción de TFPI con FXa, o para prevenir la inhibición dependiente de TFPI de la actividad TF/FVIIa. Adicionalmente, el anticuerpo monoclonal puede utilizarse también para restaurar la generación de FXa impulsada por TF/FVIIa para derivar la insuficiencia de FVIII o la amplificación de FXa dependiente de FIX.

Los anticuerpos monoclonales tienen uso terapéutico en el tratamiento de trastornos de la hemostasia tales como trombocitopenia, trastornos plaquetarios y trastornos de sangrado (por ejemplo, hemofilia A y hemofilia B). Dichos trastornos pueden tratarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI a un paciente que lo necesita. Los anticuerpos monoclonales tienen también uso terapéutico en el tratamiento de sangrados incontrolados en indicaciones tales como trauma e ictus hemorrágico. Por tanto, se proporciona también un procedimiento para acortar el tiempo de sangrado que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI de la invención a un paciente que lo necesita.

Los anticuerpos se pueden usar como monoterapia o en combinación con otras terapias para abordar un trastorno hemostático. Por ejemplo, la administración simultánea de uno o más anticuerpos de la invención con un factor de coagulación tal como el factor VIIa, factor VIII o factor IX se cree que es útil para tratar la hemofilia. Los anticuerpos pueden utilizarse en el tratamiento de deficiencias o defectos genéticos y adquiridos en la coagulación administrando (a) una primera cantidad de un anticuerpo monoclonal que se une al inhibidor de la ruta del factor tisular humano y (b) una segunda cantidad de factor VIII o factor IX, en el que dicha primera y segunda cantidades juntas son eficaces para tratar dichas deficiencias o defectos. Los anticuerpos pueden utilizarse también en el tratamiento de deficiencias o defectos genéticos y adquiridos en la coagulación administrando (a) una primera cantidad de un anticuerpo monoclonal que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano y (b) una segunda cantidad de factor VIII o factor IX, en el que dichas primera y segunda cantidades combinadas son eficaces para tratar dichas deficiencias o defectos, y en el que además el factor VII no se administra de manera conjunta. Se desvela también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un anticuerpo monoclonal de la invención y factor VIII o factor IX, en el que la composición no contiene factor VII.

"Factor VII" incluye factor VII y factor VIIa. Estas terapias combinadas es probable que reduzcan la frecuencia de infusión necesaria del factor de coagulación. Por administración simultánea o terapia combinada se entiende la administración de los dos fármacos terapéuticos formulados cada uno por separado o formulados juntos en una composición, y, cuando se formulan por separado, administrados ya sea en aproximadamente el mismo momento o en diferentes momentos, pero durante el mismo periodo terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral a sujetos que padecen de hemofilia A o B a una dosificación y frecuencia que pueden variar con la gravedad del episodio de sangrado, o, en el caso de terapia profiláctica, pueden variar con la gravedad de la deficiencia de coagulación del paciente.

Las composiciones pueden administrarse a pacientes que lo necesitan como un bolo o mediante infusión continua. Por ejemplo, una administración en bolo de un anticuerpo inventivo presente como un fragmento Fab puede ser en una cantidad de entre 0,0025 a 100 mg/kg de peso corporal, 0,025-a 0,25 mg/kg, 0,010 a 0,10 mg/kg o 0,10-0,50 mg/kg. para la infusión continua, un anticuerpo inventivo presente como un fragmento Fab puede administrarse de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/minuto, 0,0125 a 1,25 mg/kg/min., 0,010 a 0,75 mg/kg/min., de 0,010 a 1,0 mg/kg/min, o de 0,10-0,50 mg/kg/min durante un período de 1-24 horas, 1-12 horas, 2-12 horas, 6-12 horas, 2-8 horas o 1-2 horas. Para la administración de un anticuerpo inventivo presente como un anticuerpo de longitud completa (con regiones constantes completas), las cantidades de la dosificación pueden ser de aproximadamente 1-10 mg/kg de peso corporal, 2-8 mg/kg o de 5-6 mg/kg. Dichos anticuerpos de longitud completa se administrarían normalmente mediante infusión extendiéndose durante un periodo de treinta minutos a tres horas. La frecuencia de la administración dependerá de la gravedad de la dolencia. La frecuencia podría variar desde las tres veces por semana a una vez cada dos o tres semanas.

Adicionalmente, las composiciones pueden administrarse a pacientes mediante inyección subcutánea. Por ejemplo, se puede administrar una dosis de 10 a 100 mg de anticuerpo dirigido contra TFPI a pacientes mediante inyección subcutánea semanalmente, quincenalmente o mensualmente.

Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI o de una combinación de dicho anticuerpo y factor VIII o factor IX que es necesaria para aumentar eficazmente el tiempo de coagulación in vivo o producir de otra forma un beneficio medible in vivo a un paciente que lo necesita. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, incluyendo, aunque no de forma limitativa, los componentes y características físicas de la composición terapéutica, la población de pacientes prevista, de las consideraciones individuales de cada paciente, y similares, y un experto en la materia puede determinarla fácilmente.

Ejemplos

Materiales y Procedimientos generales

Ejemplo 1 Cribado por inmunoprotección y cribado de una biblioteca de anticuerpos humanos contra TFPI humano *Cribado por inmunoprotección de biblioteca de anticuerpos humanos contra TFPI*

Se seleccionaron anticuerpos dirigidos contra TFPI mediante cribado por inmunoprotección de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos expresada en fagos HuCal Gold (Rothe y col., J. Mol. Biol., 2008, 376:1182-1200) contra TFPI humano (American Diagnostica). En resumen, 200 μ l de TFPI (5 μ g/ml) se revistieron en placas Maxisorp de 96 pocillos durante la noche a 4°C y las placas se bloquearon a continuación con un tampón PBS que contiene leche al 5%. Después, las placas se lavaron con PBS que contenía Tween-20 al 0,01% (PBST), se añadió una alícuota de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos a los pocillos revestidos de TFPI y se incubó durante 2 horas. El fago no unido se lavó por separado con PBST, y el fago unido a antígeno se eluyó con ditiotreitol, se infectó y se amplificó en la cepa TG1 de E. coli. El fago se rescató mediante el fago auxiliar para el siguiente ciclo de cribado por inmunoprecipitación. Se llevaron a cabo un total de tres ciclos de cribado por inmunoprecipitación y los clones de los dos últimos ciclos se cribaron contra TFPI humano en un ensayo ELISA.

Cribado de clones de anticuerpos mediante unión a antígeno en un ELISA

Para seleccionar los clones de anticuerpos que se unen a TFPI humano, Los genes Fab de los clones de fagos del segundo y tercer ciclo de cribado por inmunoprecipitación se subclonaron en un vector de expresión bacteriano y se expresaron en E. coli, cepa TG1. Se añadió el lisado bacteriano a los pocillos de las placas Maxisorp revestidas de TFPI. Tras el lavado, Se usó un anticuerpo de cabra conjugado con HRP dirigido contra Fab humano como un anticuerpo de detección y se desarrollaron las placas añadiendo AmplexRed (Invitrogen) con peróxido de hidrógeno. Una señal de al menos cinco veces mayor que el fondo se consideró como positiva. Se determinó la reactividad cruzada de los anticuerpos dirigidos contra TFPI humano para TFPI de ratón mediante un ELISA de unión a TFPI de ratón similar. Las placas se revistieron con TFPI de ratón (R&D System), BSA y lisozima. Los últimos dos antígenos se usaron como controles negativos. En la Fig 1 se muestra un conjunto de datos representativos.

Secuencias de anticuerpos humanos dirigidos contra TFPI

Tras el cribado por inmunoprotección y la selección de la biblioteca de anticuerpos humanos HuCal Gold contra TFPI, se llevó a cabo la secuenciación del ADN sobre los clones de anticuerpos positivos, dando como resultado 44 secuencias de anticuerpos únicas (Tabla 2). Entre estas secuencias de anticuerpos, 29 eran cadenas ligeras lambda y 15 eran cadenas ligeras kappa. El análisis de las cadenas pesadas de la región variable desvela 28 de VH3, 14 de VH6, 1 de VH1 y 1 de VH5.

5

Tabla 2. Secuencia peptídica de la región variable de 44 anticuerpos dirigidos contra TFP1

Clon	VL	VH
TP-2A2	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDNIRTYVHVWYQQRPGQ APVVIYGDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSYDSEADSEVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 2)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNNMAMWVRQAP GKLEWVSTIISDGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARQAGGWTYSYTDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 4)
TP-2A5.1	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDNIPKIVVHWYQQRPGQ APVVIHGDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSPFDAGSYFVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 6)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSGSWVRQAPG KGLWVSVISGSSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARVNIISTHFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 8)
TP-2A6	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDKIKGKIVVHWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE DYVCASYDSIYSYVWFVGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 10)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYAMSWVRQAP GKLEWVSSIISSSETYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARLMGYGHYFFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 12)
TP-2A8	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDNIRNYAHVWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSWDDGVPFVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 14)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMWVRQAP GKLEWVSSIRGSSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARVYWFYDYGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 16)
TP-2A10	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDKIKGKIVVHWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQAWGSIISRFVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 18)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSMWVRQAP GKLEWVSAISYTGNTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARAFVLFKESYFDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 20)
TP-2B1	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDNIRKIVVHWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSWTPGNTVWFVGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 22)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYSSMSWVRQAS GKLEWVSSIKGSSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARNGGLIDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 24)
TP-2B3	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAQNIQSNVLAHWYQQRPGQ GQAPRLIYGASTRAIGVPAFENGSGGTDFTLTISSELEPE DFAVYVQQLNSIPVTFGGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 26)	QVQLQSQGPGLVKPSOTLSLTCAISGDSVSSNSAAMGWIRQ SPGRGLEWLMGLMIYRKSQWYNSYAVSVKSRITINPDTSKMQF SLQLNSVTPEDTAVYICARTMSKYGGPGMDVWGQGLTVTVSS S (SEQ ID NO: 28)
TP-2B4	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDALGTYYVWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSYDAGVKPAVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 30)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYSMWVRQAP GKLEWVSGIISYNGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARLIYMNLLAGWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 32)
TP-2B8	DIELTQPPSVVAPGCTARISCSGDNIRGYVWYQQRPGQ APVVIYDNRKRPSPGIPERFSGNSGNTATLTIISGTQAEDE ADYVCQSWDSPIYVHVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKYSCKASGFTTGNMHWVRQAP GQGLEWMTGTFPYDGTITKTKYAKKFGQGRVMTSDTISITAYME LSSRSEDVAVYICARVHSHSYFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 36)
TP-2B9	DIQMTQSPSSLSASVGRVYITTCRAQGISRYLAHWYQQRPGQ KAPKLLIYKASNLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPED FAVYVCHQYSDSPVTFGGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 38)	QVQLQSQGPGLVKPSOTLSLTCAISGDSVSSNSAAMGWIRQ SPGRGLEWLMGLMIYRKSQWYNSYAVSVKSRITINPDTSKMQF SLQLNSVTPEDTAVYICARVSSIGHMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 40)

(continuación)

Clon	VL	VH
TP-2C1	DIELTQPPSVAVPGQTARISCGSDSISGYSYAHWYQOKPGQ APVLIYDNRKRPISGIPERFSGNSGNTALTITISGTOAED ADYCOAYTQGISIRVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 42)	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFFSYMSWYRQAP GKGLWYSSISSSSNTIYADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRADDTAVYICARGDSYMDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 44)
TP-2C7	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQDINRWLAWYQOKPG KAPKLLIYAASLQSGVFRSFGSGGTDFTLTISLQPED FAYYCCQRNGFPLTFGGGKVEIKRT (SEQ ID NO: 46)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAAGWIRQ SPGRGLEWLGIIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQINSVTPEDTAVYICARNSWGGYFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 48)
TP-2D7	DIYVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLHNSGTYTILSWY LQKPGQPQLLIYLGSNRASGVDFRFGSGGTDFTLTKISR VEARDVGVYQDYDNPATITFGGKVEIKRT (SEQ ID NO: 50)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAAGWIRQ SPGRGLEWLGIIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQINSVTPEDTAVYICARFGRDNRNGTDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 52)
TP-2E3	DIALTQSPASVSGSGQSTISCTGTSDDIGYNYVSWYQOH PKRDKLMIYGVNRPVSGVSNRPFSGSGKNTASLTISGLQA EDEADYCCSADKFTMSIVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 54)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAAGWIRQ SPGRGLEWLGIIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQINSVTPEDTAVYICARVNQYITSSDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 56)
TP-2E5	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQPIKNSLWYQOKPG KAPKLLIYGVSNLQSGVFRSFGSGGTDFTLTISLQPED FAYYICLQVDNLPITFGGKVEIKRT (SEQ ID NO: 58)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAAGWIRQ SPGRGLEWLGIIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQINSVTPEDTAVYICARVNANGIYAYVDLWGQGTLLVTVSS S (SEQ ID NO: 60)
TP-2F9	DIYVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQVSSQYLAWYQOKP GQAPRLIYAASRATGVFARFSGSGGTDFTLTISLIEPE DEAVYCCQDSNLPATFGGKVEIKRT (SEQ ID NO: 62)	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFFKYAMHWYRQAP GKGLWYSGIYDGSYTYADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRADDTAVYICARYCKCYDLWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 64)
TP-2G2	DIELTQPPSVAVPGQTARISCGSDNIRKRYVHWYQOKPGQ APVLIYGTNRKRPISGIPERFSGNSGNTALTITISGTOAED ADYCOQSYDSRNTVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 66)	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFFSYAMNWRQAP GKGLWYSAIILSDGSSTYADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRADDTAVYICARYPDWGWYTDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 68)
TP-2G4	DIELTQPPSVAVPGQTARISCGSDAIRKHYVHWYQOKPGQ APVLIYGDNNRPPISGIPERFSGNSGNTALTITISGTOAED ADYCOQSYDKPYPIVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 70)	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRSLCAASGFTFFSYAMTWYRQAP GKGLWYSNISYSGSNTIYADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRADDTAVYICARVYGGYFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 72)
TP-2G5	DIYVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQVSSNRYLAWYQOKP GQAPRLIYDASNRATGVPARFSGSGGTDFTLTISLIEPE DFAVYCCQFYDSPTFGGKVEIKRT (SEQ ID NO: 74)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTSLTCAISGDSVSSNSAAAGWIRQ SPGRGLEWLGIIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKNQF SLQINSVTPEDTAVYICARHNPDGFDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 76)

(continuación)

Clon	VL	VH
TP-2G6	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQYVTTSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGSSSRATGVPARFSGSGGTDFLTITISSELEPEDFATYCCQYSSSPITFGQGTKEIKRT (SEQ ID NO: 78)	QVQLQDSGGGLVQPGSLLRSLTCAISGDSVSSSSAAAWGIRQSPGRLEWLGIIYRKSQWYNDYAVSVKRAITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYICARHSMVGFVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 80)
TP-2G7	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLGTYVHWYQQKPGQAPVLIYGDNNRPSGIPERFSGNSGNTATLISGTQAEDEADYCCQYDSDNNEISVFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 82)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKLEWVSNISSSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARKGGEGHGFPSDIWGGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 84)
TP-2G9	DIALTPQASVSGSPGQSTISCTGTSDDLGGENTVSWYQQHFGKAPKLMISVSRPSSVNRFPSSKSGNTASLTISGLQAEDEADYCCQSYDLNMLVFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 86)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFNSYAMTWVRQAPGKLEWVSAIKSDGGNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARNDSCGFVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 88)
TP-2H10	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQVSSFYLAWYQQKPGQAPRLIYGSSSRATGVPARFSGSGGTDFLTITISSELEPEDFATYCCQYDSTPSTFGQGTKEIKRT (SEQ ID NO: 90)	QVQLQDSGGGLVQPGSLLRSLTCAISGDSVSSNGAAWGWIRQSPGRLEWLGFIYRKSQWYNSYAVSVKRAITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYICARQDGMGMDSWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 92)
TP-3A2	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLGSRVAYWYQQKPGQAPVVIYDSDRPSGIPERFSGNSGNTATLISGTQAEDEADYCCAAITFYARIVFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 94)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFNSYLSWVRQAPGKLEWVSGISYNGSNTYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARWRYSLGADSWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 96)
TP-3A3	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLGSKYVHWYQQKPGQAPVVIYEDSDRPSGIPERFSGNSGNTATLISGTQAEDEADYCCQSDKSEGYVFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 98)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFNNNAISWVRQAPGKLEWVSAINSSSSTSYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARGHHRHGSWASFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)
TP-3A4	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLKDYASWYQQKPGQAPVLIYKSERPSGIPERFSGNSGNTATLISGTQAEDEADYCCSSYTIINPNLNYVFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 102)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFSSYMHVWRQAPGKLEWVSSISYDSSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARYGGMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 104)
TP-3B3	DIELTQPPSVVAPGQTARISCGDNLRSKYAHWYQQKPGQAPVLIYGDNNRPSGIPERFSGNSGNTATLISGTQAEDEADYCCSAYAMGSSPFGGKTLTVLGG (SEQ ID NO: 106)	QVQLVDSGGGLVQPGSLLRSLCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVSNISYMGNTNYADSVKGRFTISRDNKNTLIYQMNLSRAEDTAVYICARGLFFGFYDYGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 108)
TP-3B4	DIQMTQSPSSLSASVGRVTTITCRASQINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLSGVPSPRFSGSGGTDFLTITISSELEPEDFATYCCQYGNNEITFGQGTKEIKRT (SEQ ID NO: 110)	QVQLQDSGGGLVQPGSLLRSLTCAISGDSVSSNGAAWGWIRQSPGRLEWLGIIYRKSQWYNSYAVSVKRAITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYICARWGGIHDGDIYFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 112)

(continuación)

Clon	VL	VH
TP-3C1	DIALTQPASVSGSQSIFISCTGTSDDLGGFNTVSWYQQH PKAKLMIYSVSRPSPGVSNRFSKSGNTASLTISGLQA EDEADYCCQSYDLNLLNFVGGGKTLIVLGG (SEQ ID NO: 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMEHWVRQAP GKLEWWSGIGSYSSSTFYIADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRAEDTAVYICARALGGGVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3C2	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIITNVLNHWYQQKPG KAPKLLIYDVSNIQSIVPFRFSGSGGTFDTLTISLQPED FAVYYCQSYGYPITFGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 114)	QVQLQQSGPGLVKPSTLSLTCALISGDSVSSSSAAAWGWIHQ SPGRGLEWLGVIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKMCF SLQLNSVTPEDTAVYICARGGSGVMDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 116)
TP-3C3	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSIINPVLNHWYQQKPG KAPKLLIYAASNLOSIVPFRFSGSGGTFDTLTISLQPED FAVYYCQQLDNRSITFGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 118)	QVQLQQSGPGLVKPSTLSLTCALISGDSVSSNSAAAWGWIHQ SPGRGLEWLGVIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKMCF SLQLNSVTPEDTAVYICARARAKKSGGPDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 120)
TP-3D3	DIELTQPPSVVAFEGQTARISCSGDSLSGSKFAHWYQQKPGQ APVLVIYDSDNRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTOAED ADYCYSTYTSRSHSYVFGGKTLIVLGG (SEQ ID NO: 122)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYASWVRQAFG KGLEWWSGIGSYSSSTFYIADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRAEDTAVYICARYDNFYFDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 124)
TP-3E1	DIELTQPPSVVAFEGQTARISCSGDNIGSYFASWYQQKPGQ APVLVIYDSDNRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTOAED ADYCYQSYDSTGLLVFGGKTLIVLGG (SEQ ID NO: 126)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAP GKLEWWSVIVSSVGSNTFYIADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRAEDTAVYICARTKAGRTWVWGPYMDVWGQGTLLTVV SS (SEQ ID NO: 128)
TP-3F1	DIELTQPPSVVAFEGQTARISCSGDNIGSYFASWYQQKPGQ APVLVIYDSDNRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTOAED ADYCYCEGSMVFGGKTLIVLGG (SEQ ID NO: 130)	QVQLVQSGAEVKKPESLIKISCKGSGSYFDIYIWGWVRQMP GKLEWWMGIIOFSDSDTNYSPFQGVVTSADKSIISTAYLIQ WSSLKASDTAMYICAREFMWGWKIDSGFDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 132)
TP-3F2	DIELTQPPSVVAFEGQTARISCSGDNLFKSVYVYQQKPGQ APVLVIYDSDNRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTOAED ADYCYQSWTSRPMVVFVGGKTLIVLGG (SEQ ID NO: 134)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMEHWVRQAP GKLEWWSGIGSYSSSTFYIADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRAEDTAVYICARALGGGVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3G1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISYHLHWYQQKPG KAPKLLIYGASTLQSGVPSRFRFSGSGGTFDTLTISLQPED FATYYCQQQNGYPTFGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 138)	QVQLQQSGPGLVKPSTLSLTCALISGDSVSSNSGGWGIHQ SPGRGLEWLGVIYRSKWNHYAVSVKSRITINPDTSKMCF SLQLNSVTPEDTAVYICARYLGSNFYVSDVWGQGTLLTVV S (SEQ ID NO: 140)
TP-3G3	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQNIHSHLNHWYQQKPG KAPKLLIYDASSLOSIVPFRFSGSGGTFDTLTISLQPED FAVYYCQYYDYPLTIFGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 142)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAP GKLEWWSISISSSNTFYIADSVKGRFTISRDNKNTLIYIQ MNSLRAEDTAVYICARHMKGMIDVWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 144)

(continuación)

Clon	VL	VH
TP-3H2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKLGGKYYAYWYQOKPGQ APVLVIYGDSCRKPSGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCSSAAFGSTVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 146)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSSYYMSWVRQAP GKLEWWSNISSGNTNADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARVHYGDFWGGGTLTVVSS (SEQ ID NO: 148)
TP-4A7	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGSKFAHWYQOKPGQ APVLVIYDSDSERPSGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCQAYDSGLLYVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 150)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNVMWVRQAP GKLEWWSVISSGSSYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARADLFYVDFYWGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO: 152)
TP-4A9	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGKYYASWYQOKPGQ APVLVIYDGNKRPSPGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCQSYTTRSLVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 154)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMWVRQAP GKLEWWSLISGSSSYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARSLYLGFDYWGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO: 156)
TP-4B7	DIVMTQSPDLSLEPVTPEEPASISCRSSQSLVFSQNTYLNWY IQKFGQSPQLLIYKGNRAGVPPDRFSGSGGDFDLTKISR VEAEDVGVYCCQYDSYPLTFGQGTKEIKRT (SEQ ID NO: 158)	QVQLQQSGPGLVKPQSTLSLTCAISGDSVSSNSAASWIRQ SPGRGLEWLGIIYKRSKWNNDYAVSVKSRITINPFTSKNQF SLQLNSVTPEDTAVYICARWHSRKHGDFWGGGTLTVVSS (SEQ ID NO: 160)
TP-4E8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDALGSKYYVWYQOKPGQ APVLVIYDGNKRPSPGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCQSYTSLNQVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 162)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNDYAMWVRQAP GKLEWWSLIESVSSYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARTIGVLWDDVWGGGTLTVVSS (SEQ ID NO: 164)
TP-4G8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKLGSKSWHWYQOKPGQ APVLVIYRDTDRPSPGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCQTYDYLLNVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 166)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAP GKLEWWSVTSISGYSFTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARNGRKYGMNDWGGGTLTVVSS (SEQ ID NO: 168)
TP-4H8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKYYVHWYQOKPGQ APVLVIYDGNRPSGIPERFSGNSGNTATLITISGTOAEDE ADYYCSTADSVITYKNVFGGKTLTVLGQ (SEQ ID NO: 170)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHAMHWVRQAP GKLEWWSVIEYSSGKNTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYICARGDYYPYLVFALWGGGTLTVVSS (SEQ ID NO: 172)

Reactividad cruzada con TFPI de ratón

Los anteriores 44 clones de unión a TFPI humano se ensayaron también para la unión a TFPI de ratón en ELISA. Se encontró que diecinueve anticuerpos tenían reactividad cruzada con TFPI de ratón. Para facilitar el estudio utilizando el modelo de hemofilia de ratón, los inventores caracterizaron además estos 19 anticuerpos así como cinco anticuerpos que eran específicos de TFPI humano. En la Fig. 1 se muestra un conjunto de datos representativo. Ninguno de estos anticuerpos se unen a BSA o lisozima en ELISA.

Ejemplo 2 Expresión y purificación de anticuerpos dirigidos contra TFPI

Los anticuerpos dirigidos contra TFPI (como fragmentos Fab) se expresaron y purificaron a partir de la cepa bacteriana TG1. En resumen, una única colonia de la cepa bacteriana TG1 que contenía el plásmido de expresión del anticuerpo se repicó y se hizo crecer durante la noche en 8 ml de medio 2xYT en presencia de 34 µg/ml de cloranfenicol y glucosa al 1%. Un volumen de 7 ml de cultivo se transfirió a 250 ml de medio 2xYT reciente que contenía 34 µg/ml de cloranfenicol y glucosa al 0,1%. Tras 3 horas de incubación, se añadió IPTG 0,5 mM para inducir la expresión de Fab. Se continuó el cultivo durante la noche a 25 °C. El cultivo se centrifugó para aglomerar las células bacterianas. A continuación, se volvió a suspender el aglomerado en un tampón de lisis Bug Buster (Novagen). Tras la centrifugación, se filtró el sobrenadante de la lisis bacteriana. Los fragmentos Fab se purificaron por afinidad a través de una columna Ni-NTA (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 3 Determinación de CE₅₀ y afinidad de unión de anticuerpos dirigidos contra-TFPI

se utilizaron anticuerpos Fab purificados para determinar la CE₅₀ de anticuerpos dirigidos contra TFPI de ser humano o TFPI de ratón. Se evaluó la CE₅₀ en un ELISA, de forma similar a la descrita anteriormente. Los resultados se analizaron utilizando SoftMax. Se determinó la afinidad de unión de los anticuerpos dirigidos contra TFPI en un ensayo Biacore. En resumen, el antígeno, tanto TFPI humano como TFPI de ratón, se inmovilizó en los chips CM5 utilizando el kit de acoplamiento de la amina (GE HealthCare) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La cantidad de TFPI inmovilizado se ajustó a la masa del antígeno para dar 300 UR aproximadas. Se analizaron los Fab del anticuerpo en fase móvil y al menos cinco diferentes concentraciones (0,1, 0,4, 1,6, 6,4 y 25 nM) de los anticuerpos purificados se usaron en el ensayo Biacore. Se calcularon la cinética y la afinidad de unión usando el software de evaluación Biacore T100.

Tal como se muestra en la Tabla 3, los 24 Fab dirigidos contra TFPI mostraron diferentes CE50 para el TFPI humano (0,09 a 792 nM) y TFPI de ratón (0,06 a 1035 nM), y la afinidad determinada mediante Biacore fue, por consiguiente, diferente para el TFPI humano (1,25 a 1140 nM). En el estudio Biacore de los Fab para TFPI de ratón, la variación de la afinidad fue más pequeña (3,08 a 51,8 nM).

Tabla 3. La afinidad de unión de 24 anticuerpos contra TFPI humano o de ratón como se determinó mediante ELISA y Biacore (hTFPI: TFPI humano; mTFPI: TFPI de ratón; Neg: la señal fue menor de dos veces del fondo; ND, no realizado).

Clones de anticuerpos	CE ₅₀ de unión (nM)		Afinidad (nM)	
	hTFPI	mTFPI	hTFPI	mTFPI
TP-2A2	0,62	1035,88	6,57	29,8
TP-2A5	28,64	14,54	35,4	19,6
TP-2A8	0,09	0,06	1,25	3,08
TP-2B11	11,52	0,52	21,5	16,3
TP-2B3	0,84	20,18	7,40	27,0
TP-2C1	0,40	Neg	2,64	Neg
TP-2C7	0,60	0,60	2,01	9,33
TP-2E5	791,60	202,28	115	25,2
TP-2G5	342,52	871,34	42,1	16,1
TP-2G6	0,48	5,18	5,06	46,1
TP-2G7	23,48	Neg	26,9	Neg
TP-2G9	10,80	194,42	48,5	35,7
TP-2H10	2,18	32,40	10,2	11,5
TP-3A4	42,84	326,58	21,6	23,7

(continuación)

	CE ₅₀ de unión (nM)		Afinidad (nM)	
	hTFPI	mTFPI	hTFPI	mTFPI
Clones de anticuerpos				
TP-3B4	35,76	34,62	14,1	20,4
TP-3C1	32,80	108,40	21,6	33,6
TP-3C2	59,00	956,68	17,1	28,5
TP-3G1	74,40	8,68	1140	49,1
TP-3G3	33,60	47,06	16,0	25,7
TP-4A9	0,17	117,68	7,60	Neg
TP-4B7	0,74	2,64	15,8	51,8
TP-4E8	36,94	Neg	35,9	ND
TP-4G8	846,92	Neg	25,2	ND
TP-4H8	72,50	Neg	32,2	ND

Ejemplo 4 Conversión de Fab dirigido contra TFPI en IgG

5 Todos los anticuerpos dirigidos contra TFPI identificados son Fab completamente humanos que se pueden convertir de forma factible en IgG humana como agente terapéutico. En este ejemplo, sin embargo, los Fab seleccionados se convirtieron en un anticuerpo quimérico que contenía una región constante de IgG de ratón, de tal manera que son más adecuados para el ensayo en un modelo de ratón. La región variable de los anticuerpos seleccionados se injertó en un vector de expresión de mamífero que contenía regiones constantes de ratón. La molécula de IgG completamente ensamblada se transfectó a continuación y se expresó en células HKB11 (Mei y col., Mol. Biotechnol., 2006, 34: 165-178). El sobrenadante del cultivo se recogió y se concentró. Las moléculas de IgG dirigidas contra TFPI se purificaron mediante afinidad a través de una columna de Proteína G Hitrap (GE Healthcare) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 5 Selección de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra TFPI

15 Se seleccionaron anticuerpos neutralizantes dirigidos contra TFPI basándose en su inhibición de la actividad de TFPI bajo tres condiciones experimentales. Se midió la actividad de TFPI utilizando el ensayo de actividad del TFPI ACTICHROME® (American Diagnostica Inc., Stamford, CT), un ensayo cromógeno en tres etapas mide la capacidad de TFPI de inhibir la actividad catalítica del complejo TF/FVIIa para activar el factor X a factor Xa. La actividad neutralizante del anticuerpo dirigido contra TFPI es proporcional a la cantidad de generación de FXa restaurada. En el primer escenario, los anticuerpos dirigidos contra TFPI purificados se incubaron con TFPI recombinante humano o de ratón (R&D System) en las concentraciones indicadas. Tras la incubación, las muestras se mezclaron con TF/FVIIa y FX, y a continuación se midió la actividad residual del complejo TF/FVIIa utilizando SPECTROZYME® FXa, un sustrato cromógeno muy específico de FXa. Este sustrato se escindió solo mediante el FXa generado en el ensayo, liberando una p-nitroanilina (pNa) cromófora, que se midió a 405 nm. La actividad de TFPI presente en la muestra se interpoló a partir de una curva patrón construida utilizando niveles de actividad de TFPI conocidos. El ensayo se llevó a cabo en modo de criterio de valoración. En los otros dos escenarios, los anticuerpos dirigidos contra TFPI se añadieron en plasma humano normal o plasma de hemofilia A, y a continuación se midió la generación de FXa restaurada.

Ejemplo 6 Los anticuerpos dirigidos contra TFPI acortaron el tiempo de coagulación en el ensayo del tiempo de protrombina diluida (dPT)

30 El ensayo dPT se llevó a cabo esencialmente como se describe en Welsch y col., Thrombosis Res., 1991, 64(2): 213-222. En resumen, plasma normal humano (FACT, George King Biomedical), plasma agotado de TPFI humano (American Diagnostica) o plasma de hemofilia A (George King Biomedical) se prepararon mezclando plasma con 0,1 volúmenes de tampón de control o anticuerpos dirigidos contra TFPI humano. Tras la incubación durante 30 min a 25 °C, se combinaron muestras de sangre (100 µl) con 200 µl de Simplastin (Biomerieux) diluido adecuadamente (dilución 1:500) como fuente de tromboplastina y se determinó el tiempo de coagulación utilizando un fibrómetro STA4 (Stago). Se diluyó tromboplastina con PBS o tampón basado en Tris 0,05 M (pH 7,5) que contiene cloruro de sodio 0,1 M, albúmina de suero de bovino al 0,1 % y cloruro de calcio 20 µM.

Ejemplo 7 Anticuerpos neutralizantes dirigidos contra TFPI, solos o en combinación con factor VIII o factor IX recombinante, acortaron el tiempo de coagulación en un ensayo ROTEM

El sistema ROTEM (Pentapharm GmbH) incluyó un instrumento de cuatro canales, un ordenador, patrones de

5 plasma, activadores y copas y pinzas desechables. Los parámetros trombelastográficos de los sistemas de hemostasia ROTEM incluyeron: Tiempo de coagulación (CT), que refleja el tiempo de reacción (el tiempo requerido para obtener una amplitud de 2 mm tras el inicio de la recogida de datos) para iniciar la coagulación de la sangre; Tiempo de formación del coágulo (CFT) y el ángulo alfa para reflejar la propagación de la coagulación, y la amplitud máxima y el módulo elástico máximo para reflejar la firmeza del coágulo. En el ensayo ROTEM, se evaluaron 300 µl de sangre o plasma completo citrado reciente. Todos los constituyentes se reconstituyeron y mezclaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante, con la recogida de datos durante el periodo de tiempo requerido para cada sistema. En resumen, las muestras se mezclaron mediante retirada/dispensación de 300 µl de sangre o plasma con una pipeta automatizada en copas ROTEM con 20 µl of CaCl₂ (200 mmol) añadidos, seguido inmediatamente por la mezcla de la muestra e inicio de la recogida de datos. Se recogieron los datos durante 2 h utilizando un sistema ROTEM controlado por ordenador (software versión 2.96).

15 Un resultado ilustrativo del ensayo ROTEM en la detección del efecto de los anticuerpos dirigidos contra TFPI en el acortamiento del tiempo de coagulación de la sangre se muestra en la Fig. 3 y 5. La Fig. 3 muestra que TP-2A8-Fab acortó el tiempo de coagulación en plasma de la hemofilia A humana o en sangre completa de hemofilia A de ratón, solo o combinado con FVIII recombinante, cuando se inició el sistema ROTEM con NATEM. La Fig. 5 muestra que los anticuerpos dirigidos contra TFPI en el formato de IgG (TP-2A8, TP-3G1, y TP-3C2) acortaron los tiempos de coagulación en comparación con un anticuerpo IgG de ratón del control negativo. Basándose en estos resultados y en la comprensión en el campo, la persona experta esperaría que estos anticuerpos dirigidos contra TFPI acorten también el tiempo de coagulación en combinación con el FIX recombinante en comparación con estos anticuerpos solo.

Ejemplo 8 actividad funcional in vitro de anticuerpos dirigido contra TFPI

25 Para investigar los anticuerpos contra TFPI en el bloqueo de la función de TFPI, se utilizaron el ensayo cromógeno ACTICHROME y el tiempo de la protrombina diluida (dPT) para ensayar la actividad funcional de los anticuerpos obtenidos del cribado por inmunoprotección y la selección. En ambos ensayos, se utilizó un anticuerpo monoclonal de rata dirigido contra TFPI (R&D System) como control positivo y se usó un Fab policlonal humano como control negativo. En el ensayo cromógeno, ocho de los anticuerpos inhibieron más del 50% de actividad de TFPI en comparación con el anticuerpo monoclonal de rata (Tabla 4). En el ensayo del dPT, todos de estos ocho Fab dirigidos contra TFPI mostraron un efecto inhibitor muy alto, acortando el tiempo de coagulación por debajo de 80 segundos, y cuatro de los ocho Fab acortaron el dPT por debajo de 70 segundos. En la Fig.2 se muestra la dependencia de la dosis de cuatro clones representativos en el acortamiento del dPT. Sin embargo, Otros Fab humanos dirigidos contra TFPI con bajo o ningún efecto inhibitor acortaron también el tiempo de coagulación en dPT. Por ejemplo, TP-3B4 y TP-2C7, aunque mostrando menos del 25% de actividad inhibitor, podría acortar el dPT a menos de 70 segundos. Un análisis de regresión lineal simple de la actividad inhibitor y el dPT sugiere una correlación significativa ($p=0,0095$) pero una varianza grande (R cuadrada = 0,258).

35 Tabla 4. La actividad funcional in vitro de los anticuerpos dirigidos contra TFPI como se determinó por su actividad de inhibición en el ensayo de TFPI y el ensayo del dPT humanos.

clon	% de inhibición de la actividad de hTFPI	dPT en plasma de hemoA (s)
anti-TFPI	100%	63,5
TP-2B3	100%	74,0
TP-4B7	100%	53,9
TP-3G1	93%	75,1
TP-3C2	92%	68,9
TP-2G6	86%	62,8
TP-2A8	100%	57,9
TP-2H10	63%	79,5
TP-2G7	55%	72,2
TP-4G8	39%	73,9
TP-2G5	36%	73,2
TP-2A5	30%	70,8
TP-4E8	29%	71,9
TP-4H8	28%	76,5

(continuación)

clon	% de inhibición de la actividad de hTFPI	dPT en plasma de hemoA (s)
TP-3B4	25%	69,1
TP-2A2	23%	70,9
TP-2C1	21%	70,9
TP-3G3	15%	70,7
TP-2E5	0%	79,0
TP-3A4	0%	72,3
TP-3C1	0%	72,3
TP-2B11	0%	82,6
TP-2C7	0%	62,5
TP-2G9	0%	82,7
Sin tratar	0%	92,9

Uno de los Fab dirigidos contra TFPI, Fab-2A8, se ensayó también en el ensayo ROTEM en el que se usó tanto el plasma de la hemofilia A humana con un bajo nivel de factor VIII o sangre completa de la hemofilia A de ratón. Tal y como se muestra en la Figura 3, en comparación con un anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra TFPI, Fab-2A8 mostró una actividad similar en el plasma de la hemofilia A humana, disminuyendo el tiempo de coagulación (CT) desde los 2200 segundos a aproximadamente 1700 segundos. cuando se utilizó sangre completa de hemofilia A de ratón, el anticuerpo del control, el anticuerpo de conejo dirigido contra TFPI acortó el CT desde 2700 segundos a 1000 segundos, mientras que Fab-2A8 acortó el CT desde 2650 segundos a 1700 segundos. Estos resultados indican que Fab-2A8 puede acortar significativamente el tiempo de coagulación en plasma humano y sangre de ratón ($p = 0,03$).

Ejemplo 9 Función de los anticuerpos dirigidos contra TFPI tras la conversión a la IgG quimérica

Los ensayos in vitro de generación del factor Xa y del tiempo de protrombina diluida indican que al menos seis de los 24 Fab dirigidos contra TFPI, TP-2A8, TP-2B3, TP-2G6, TP-3C2, TP-3G1 y TP-4B7, podrían bloquear la función de TFPI. Para facilitar el estudio in vivo usando ratones con hemofilia A, los inventores convirtieron estos seis Fab humanos dirigidos contra TFPI en IgG quimérica, utilizando el isotipo IgG1 de murino. El vector de expresión de IgG se transfectó en células HKB 11, y el anticuerpo expresado se recogió en el sobrenadante del cultivo y se purificó en una columna de Proteína G. Cuando un clon 2G6-Fab representativo se convirtió en IgG, La 2G6-IgG mostró el aumento de dos veces de la CE_{50} de unión a TFPI humano (de 0,48 nM a 0,22 nM) y 10 veces de aumento para la TFPI de ratón (de 5,18 nM a 0,51 nM). En la Fig. 4 se muestra la unión de IgG-2G6 a TFPI humano y de ratón.

Ejemplo 10 Efecto sobre la tasa de supervivencia en el modelo de corte transversal de la vena de la cola de la hemofilia A de ratón

Se ha establecido un modelo de corte transversal de la vena de la cola de ratón para la evaluación farmacológica. Este modelo simula el amplio intervalo de fenotipos de sangrado observado entre individuos normales y hemofílicos graves. Para estos estudios, se utilizaron ratones macho con hemofilia A (8 semanas de edad y 20 a 26 gramos). Se dosificaron los ratones mediante infusión de la vena de la cola con un anticuerpo monoclonal dirigido contra TFPI (40 μ g/ratón), solo o junto con un factor de coagulación tal como FVIII (0,1 UI/ratón) antes de la lesión. A las 24 horas después de la dosificación, se cortó transversalmente la vena de la cola a 2,7 mm de la punta (de diámetro). Se observó la supervivencia 24 horas después del corte transversal. Se demostró que la tasa de supervivencia era dependiente de la dosis cuando se proporcionó con FVIII recombinante (no se muestran los datos. Los datos que se muestra en la Fig. 8 procedían de dos estudios separados ($n = 15$ y $n = 10$, respectivamente). Los resultados mostraron que TP-2A8-IgG prolongó significativamente la supervivencia de ratones con hemofilia A en comparación con la IgG del control; y, en combinación con FVIII recombinante, presentó una mejor tasa de supervivencia que cualquier agente solo.

Ejemplo 11 La combinación del anticuerpo dirigido contra TFPI con el factor VIIa recombinante acortó el tiempo de coagulación y el tiempo de formación del coágulo

Se evaluó el efecto combinado del anticuerpo dirigido contra TFPI y el FVIIa recombinante (Novo Nordisk) en un sistema ROTEM usando EXTEM (dilución 1:1000) y sangre completa de hemofilia A de ratón. Las cantidades indicadas de anticuerpo dirigido contra TFPI, TP-2A8-IgG ("2A8"), y FVIIa recombinante ("FVIIa"), se añadieron a 300 μ l de sangre completa citrada de hemofilia A de ratón, y se inició la coagulación de la sangre utilizando el

sistema EXTEM. La Fig. 9 muestra que la adición de TP-2A8-IgG o FVIIa recombinante en sangre completa de hemofilia A de ratón acortó el tiempo de coagulación y el tiempo de formación del coágulo, respectivamente. La combinación de TP-2A8-IgG y FVIIa recombinante ("2A8 + FVIIa") acortó además el tiempo de coagulación y el tiempo de formación del coágulo, indicando que la combinación del anticuerpo dirigido contra TFPI con FVIIA recombinante es útil en el tratamiento de los pacientes de hemofilia con o sin inhibidores.

Ejemplo 12 Los anticuerpos dirigidos contra TFPI acortaron el tiempo de coagulación en sangre hemofílica humana inducida por el inhibidor de FVIII

Anticuerpos dirigidos contra TFPI seleccionados, se ensayaron también 2A8 y 4B7 en un ensayo ROTEM utilizando anticuerpos neutralizantes de FVIII para inducir la hemofilia en sangre completa extraída de pacientes no hemofílicos. La Figura 10 muestra que la sangre humana normal tiene un tiempo de coagulación de aproximadamente 1000 segundos. En presencia de anticuerpos neutralizantes de FVIII (PAH, 100 microgramos/ml), el tiempo de coagulación se prolongó hasta aproximadamente 5200 segundos. El tiempo de coagulación prolongado se acortó significativamente mediante la adición de un anticuerpo dirigido contra TFPI, 2A8 o 4B7, indicando que el anticuerpo dirigido contra TFPI es útil en el tratamiento de pacientes con hemofilia con inhibidores.

Ejemplo 13 Los anticuerpos inhibidores dirigidos contra TFPI se unen al dominio 2 de Kunitz del TFPI humano

Se utilizaron las transferencias Western y ELISA para determinar que dominio(s) de TFPI de los anticuerpos inhibidores se unen. Los dominios TFPI humano de longitud completa recombinante o TFPI se utilizaron para estos estudios. ELISA fue similar al Ejemplo 3. En la transferencia Western, TFPI humano o los dominios se analizaron en tampón de análisis Bis-Tris SDS PAGE al 4-12% MES (Invitrogen, Carlsbad, CA) y a continuación se transfirió a una membrana de celulosa. Tras la incubación con anticuerpos inhibidores durante 10 min, la membrana se lavó tres veces usando el sistema SNAPid (Millipore, Billerica, MA). Un anticuerpo de burro conjugado con HRP dirigido contra un anticuerpo de ratón (Pierce, Rockford, IL) a una dilución de 1 a 10.000 se incubó con la membrana durante 10 min. Tras una etapa de lavado similar, se desarrolló la membrana usando el sustrato SuperSignal (Pierce, Rockford, IL). Mientras que el anticuerpo dirigido contra el dominio 1 de Kunitz se une al TFPI de longitud completa, al TFPI truncado y a los dominios, los anticuerpos inhibidores dirigidos contra TFPI se unen solo al dominio 2 de Kunitz que contiene TFPI. Esto indica que la unión del dominio 2 de Kunitz es necesario para la función inhibidora del anticuerpo.

Tabla 5. Los dominios se unen mediante anticuerpos como se determina mediante las transferencias Western y ELISA

	Anti-K1	mIgG	TP-2A8	TP-2B3	TP-2G6	TP-3C2	TP-3G1	TP-4B7
Longitud completa	+	-	+	+	+	+	+	+
K1+K2+K3	+	-	+	+	+	+	+	+
K1+K2	+	-	+	+	+	+	+	+
K1	+				--	--	--	-

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer HealthCare LLC
 Wang, zhuozhi
 Murphy, John
 Pan, Junliang
 Jiang, Haiyan
 Liu, Bing

<120> Anticuerpos monoclonales contra el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI)

<130> MSB-7329 PCT

<150> US 61/085.980

<151> 04/08/2008

<160> 430

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 330

<212> ADN

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens

<400> 1

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc	60
tcgtgtagcg gcgataatat tcgtacttat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg	120
cagggcggcag ttgtttgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctgagg ctgattctga ggtgtttggc	300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag	330

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

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

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

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

Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu
65					70					75					80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Glu	Ala	Asp	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

85									90						95
----	--	--	--	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	--	----

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

<210> 3

<211> 365

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

5

10

ES 2 677 329 T3

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct aataatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcact atctcttatg atggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtcaggct 300
 ggtggttga cttattctta tactgatggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
 tcagc 365

<210> 4
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 4

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

<210> 5
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 5

ES 2 677 329 T3

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tcctgagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat tcatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtccttt gatgctgggt cttattttgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 6
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 6

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

<210> 7
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10

<400> 7

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcg cctccggatt taccttttct tcttatgggt cttgggtgcg ccaagcccct 120
 gggaaaggtc tcgagtgggt gagcgttata tctggttctg gtagctctac ctattatgcg 180
 gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tgtaaatatt 300
 tctactcatt ttgatgtttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc 353

<210> 8
 <211> 117
 <212> PRT

15

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

<210> 9

<211> 327

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 9

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataagat tggttctaag tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatgattct aatcgtcct cagcatccc ggaacgcttt 180
 agcggatcca acagcggcaa caccgcgacc ctgaccatta gcggcactca ggcggaagac 240
 gaagcggatt attattgcgc ttcttatgat tctatttatt cttattgggt gtttgccggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

5

10

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 11
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct cgttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atcatttctt cttctagcga gacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtcttatg 300
 ggttatggtc attattatcc ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
 tcagc 365

10 <210> 12
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 13
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 13

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgctatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgtaattat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgatgattattatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gatgatggtg ttcctgtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgcttcttg ccag 324

10 <210> 14
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val

85 90 95

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

5 <210> 15
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 15

caggtgcaat tggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttcgt tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atccgtgggt cttctagctc tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtaagtat 300
 cgttattggt ttgattattg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc 353

10 <210> 16
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 17
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgctatc 60
 tcgtgtagcg gcgataagct tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat gataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg ggttctatatt ctcgttttgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 18
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 19
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttattcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttata ctggtagcaa taccattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtgctttt 300
 cttggttata aggagtctta ttttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360

tcagc 365

10 <210> 20
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 21
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 21

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tggaataag tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgattattatgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actcctgggtt ctaatactat ggtgtttggc 300
 ggcggcacga ggtaaccgt tcttgccag 330

10 <210> 22
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 22

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 23
 <211> 350
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 tctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atcaagggtt ctggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtaatggt 300
 ggtcttattg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

10 <210> 24
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24

ES 2 677 329 T3

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

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

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

Ser Ser Ile Lys Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 25
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 25

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gaatattggt tctaattatc tggcttggtta ccagcagaaa 120
 ccagggtcaag caccgcgtct attaatttat ggtgcttcta ctcgtgcaac tgggggtcccg 180
 gcgcgtttta acggctctgg atccggcagc gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagcttaatt ctattcctgt tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

10 <210> 26
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

ES 2 677 329 T3

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

<210> 27
 <211> 374
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 27

5

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatct attatcgtag caagtggat 180
 aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgctgcg 300
 cgtactatgt ctaagtatgg tggctctggt atggatgttt ggggccaagg caccctggtg 360
 acggttagct cagc 374

<210> 28
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 28

10

ES 2 677 329 T3

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

<210> 29
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 29

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgatgctct tggacttat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat atgaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gatgctggtg ttaagcctgc tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

<210> 30
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 30

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 31
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcacc gggcggcagc ctgctgtctga 60
 gctgcgcggc ctccggattt accttttcta attattctat gacttgggtg cgccaagccc 120
 ctgggaaggg tctcgagtgg gtgagcggta tctcttataa tggtagcaat acctattatg 180
 cggatagcgt gaaaggccgt tttaccattt cacgtgataa ttcgaaaaac accctgtatc 240
 tgcaaatgaa cagcctgcgt gcggaagata cggccgtgta ttattgcgcg cgtattttatt 300
 atatgaatct tcttgctggt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc tcagc 355

10 <210> 32
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 33
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgtggttat tatgcttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gattctcctt atgttcatgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 34
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 35
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 35

caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg	60
agctgcaaag cctccgata tacctttact ggtaattcta tgcattgggt ccgccaagcc	120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcact atctttccgt atgatggcac tacgaagtac	180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat	240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcg gcgtgggtgt	300
cattcttatt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc	353

10 <210> 36
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

ES 2 677 329 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Asn
20 25 30

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

Gly Thr Ile Phe Pro Tyr Asp Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 327
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 37

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
attacctgca gagcgagcca gtctattcgt tcttatctgg cttggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttataag gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgcatcag tattctgatt ctctgttac ctttggccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 38

ES 2 677 329 T3

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

100

105

5

<210> 39
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 39

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatc atcatcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttattctt ctattgggtca tatggattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
 tcagc 365

10

<210> 40
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 40

ES 2 677 329 T3

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

<210> 41
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 41
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctat tggttcttat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgatttattatgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccaggcttat actggtcagt ctatttctcg tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag 330

<210> 42
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 42

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 43
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 43

caggtgcaat tggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct ccttatgtta tgccttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcdc gcgtggtgat 300
 tcttatatgt atgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

10 <210> 44
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44

ES 2 677 329 T3

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

<210> 45
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 45

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca ggatattcgt aataatctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag cgtaatggtt ttcctcttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 46
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 46

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

ES 2 677 329 T3

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

<210> 47
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 47
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtggat 180
 aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttctaatt ggtctgggta ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggtagc 360
 tcagc 365

<210> 48
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 48

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 49
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 49

gatatcgtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaatt gctatactta tctgtcttgg 120
 taccttcaaa aaccagggtca aagcccgcag ctattaattt atcttggttc taatcgtgcc 180
 agtgggggtcc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240
 agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga taatgctcct 300
 attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

10 <210> 50
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

ES 2 677 329 T3

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

Arg Thr

5 <210> 51
 <211> 371
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 51
 cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cgcccggtgta ttattgcgcg 300
 cgttttggtg atactaatcg taatggtact gatgtttggg gccaaaggcac cctggtgacg 360
 gttagctcag c 371
 10 <210> 52
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 52

ES 2 677 329 T3

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

<210> 53
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 53

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tatggtgtta attatcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttctgctg ataagtttac tatgtctatt 300
 gtgtttgccg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag 339

<210> 54
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 54

ES 2 677 329 T3

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

Gln

5 <210> 55
 <211> 306
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 55
 gacctgtgcg atttccggag atagcgtgag ctctaattct gctgcttggg gttggattcg 60
 ccagtctcct gggcgtggcc tcgagtggtt gggcatgatc tattatcgta gcaagtggta 120
 taacgattat gcggtgagcg tgaaaagccg gattaccatc aaccggata cttcgaaaaa 180

ccagtttagc ctgcaactga acagcgtgac cccggaagat acggccgtgt attattgcg 240
 gcgtgttaat cagtatactt cttctgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag 300
 ctcagc 306

10 <210> 56
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56

ES 2 677 329 T3

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

<210> 57
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 57

5

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcggtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gcctatttat aattctctgt cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccttcag gttgataatc ttcctattac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 58
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 58

10

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 59
 <211> 374
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 59

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcatgatct tttatcgtag caagtggaat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtgttaatg ctaatggta ttatgcttat gttgatcttt ggggccaagg caccctggtg 360
 acggttagct cagc 374

<210> 60
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 60

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 61
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctcagtatc tggcttgga ccagcagaaa 120
 ccagggtcaag caccggtctt attaatattat gctgcttctt ctcgtgcaac tgggggtcccg 180
 ggcggtttta gcggtcttgg atccggcacg gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag caggattcta atcttcctgc tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

10 <210> 62
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 63
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttat aagtatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgg atccagtatg atggtagcta tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcdc gcgttattat 300
 tgtaagtgtg ttgatctttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

10 <210> 64
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 65
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 65

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tcgtaagttt tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtact aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctaagt ttaatactgt gtttgccggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 66
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 67
 <211> 359
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 67

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgctcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgt atccttttctg atggtagctc tacctcttat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgctc gcgttatcct 300
 gattgggggtt ggtatactga tgtttggggc caaggcacc tggtgacggt tagctcagc 359

10 <210> 68
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 69
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgatgctct tcgtaagcat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataagcctt atcctattct tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

10 <210> 70
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 71
 <211> 356
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 71

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttatt ctggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcdc gcgtgttgg 300
 tattattatg gttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

10 <210> 72
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

ES 2 677 329 T3

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

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

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

Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 73
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 73

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gaatgtttct tctaattatc tggcttggtta ccagcagaaa 120
 ccagggtcaag caccgcgtct attaatttat gatgcttcta atcgtgcaac tgggggtcccg 180
 gcgcgtttta gcggtcttgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagttttatg attctcctca gacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 74
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 74

ES 2 677 329 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro

85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

<210> 75
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 75

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct attatcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtcataatc ctgatcttgg ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
 tcagc 365

<210> 76
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 76

ES 2 677 329 T3

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

<210> 77
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 77

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtatgttact tcttcttatac tggcttggtta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatttat ggttcttctc gtgcaactgg ggtcccggcg 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcacggat tttaccctga ccattagcag cctggaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattcttctt ctcctattac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 78
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 78

ES 2 677 329 T3

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Thr Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

5 <210> 79
 <211> 362
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 79
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attacatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtcattcta tggttggttt tgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
 gc 362

10 <210> 80
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 80

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 81
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 81

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tggacttat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattctaata atgagtctat tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

10 <210> 82
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 83
 <211> 368
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 83
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttaat tcttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcaat atctcttcta attctagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtaagggt 300
 ggtggtgagc atggtttttt tccttctgat atttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360
 agctcagc 368

10 <210> 84
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 84

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 85
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 85

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggg ggttttaata ctgtgtcttg gtaccagcag 120
 catcccggga aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atcttaataa tcttgtgttt 300
 ggcgggcgca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

10 <210> 86
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

ES 2 677 329 T3

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 87
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 87

caggtgcaat tggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttaat tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atcaagtctg atggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa cacctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtaatgat 300
 tctggttggt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 88
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 88

ES 2 677 329 T3

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

5

<210> 89
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 89

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgagacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctttttatc tggcttgga ccagcagaaa 120
 ccagggtcaag caccgcgtct attaatat gggtcttctt ctcgtgcaac tgggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtatgatt ctactcctt tacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

10

<210> 90
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 90

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 91
 <211> 365
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 91

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattggtg ctgcttgagg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct atcgtcgtag caagtggat 180
 aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgtcaggatg gtatgggtgg tatggattct tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
 tcagc 365

10 <210> 92
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 92

ES 2 677 329 T3

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

<210> 93
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 93

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttctcgt tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgatgat ttatgatgat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cgctgcttat actttttatg ctcgtactgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 94
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 94

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr
85 90 95

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

<210> 95
<211> 359
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 95

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctctg 60
agctgcgcgg cctccgatt taccttttct aattattatc tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgg atctcttata atggtagctc taccaattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgtgg 300
cgttattctc ttggtgctga ttcttggggc caaggcacc tggtgacggt tagctcagc 359

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 96

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

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

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

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 97

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgtgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gataagtctg agggttatgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 98
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 98

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr

85 90 95

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

5 <210> 99
 <211> 371
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 99

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttaat aataatgcta tttcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgt atcaattctt cttctagctc tacctcttat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcy tgcggaagat acggccgtgt attattgcy gcgtgggtcat 300
 catcgtggtc attcttgggc ttcttttatt gattattggg gcccaaggcac cctggtgacg 360
 gttagctcag c 371

10 <210> 100
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100

ES 2 677 329 T3

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

<210> 101
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 101
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgtgataag tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgatttattctaa tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctcttcttat actcttaatc ctaatcttaa ttatgtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag 333

<210> 102
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 102

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 103
 <211> 347
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 103
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattgga tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttatg attctagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgttatggt 300

ggtatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctcagc 347

10 <210> 104
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 104

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 105
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 105

gatatcgaac tgaccagcc ggcttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctctgcttat gctatggggtt cttctcctgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 106
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 106

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 107
 <211> 356
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 107
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttata tgggtagcaa taccaattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcdc gcgtggtctt 300
 tttcctggtt attttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

10 <210> 108
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 108

ES 2 677 329 T3

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

<210> 109
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 109

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gaatatttct aattatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tatggtaata atcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

10

<210> 110
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110

ES 2 677 329 T3

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

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

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

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 111
 <211> 377
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 111

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattggtg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccatatct attatcgtag caagtggat 180
 aactcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttgggggtg gtattcatga tggatgatt tattttgatt attggggcca aggaccctg 360
 gtgacggtta gctcagc 377

<210> 112
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 112

ES 2 677 329 T3

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

<210> 113
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 113

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gtctattact aattatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattctgggtt atcctcttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 114
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 114

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 115
 <211> 362
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 115
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatct attatcgtag caagtggat 180
 aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtggtggtt ctggtgttat ggatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
 gc 362

10 <210> 116
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 116

ES 2 677 329 T3

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

<210> 117
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 117

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtaggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gtctattaat ccttatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag cttgataatc gttctattac ctttgccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 118
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 118

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 119
 <211> 371
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 119
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgttatct attatcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cgcccggtgta ttattgcgcg 300
 cgtgctcgtg ctaagaagtc tgggtggtttt gattattggg gcccaaggcac cctggtgacg 360
 gttagctcag c 371

10 <210> 120
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 120

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 121
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 121

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctct tggttctaag tttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatacgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctctacttat acttctcgtt ctcattctta tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

10 <210> 122
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122

ES 2 677 329 T3

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

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

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

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser

85 90 95

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

5 <210> 123
 <211> 350
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 123
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttatgctt cttgggtgcg ccaagcccct 120
 gggaagggtc tcgagtgggt gagcggatc tctggtgatg gtagcaatac ccattatgcg 180
 gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
 caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttatgataat 300
 ttttattttg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

10 <210> 124
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 124

ES 2 677 329 T3

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

5

<210> 125
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 125

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttcttat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 cagggccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcagcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctactg gtcttcttgt gtttgccggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10

<210> 126
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 126

ES 2 677 329 T3

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

<210> 127
 <211> 377
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 127
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctcttctg ttggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtcctact 300
 aaggctggtc gtacttggtg gtggggtcct tatatggatg tttggggcca aggcaccctg 360

gtgacggtta gctcagc 377

<210> 128
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 128

ES 2 677 329 T3

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

<210> 129
 <211> 312
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 129
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttcttat tttgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttatgatgat tctaatacgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cgagggttct aatgtgtttg gcggcggcac gaagttaacc 300
 gttcttggcc ag 312

<210> 130
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 130

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 131
 <211> 368
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 131
 caggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
 agctgcaaag gttccgata ttcctttact gattattgga ttggttgggt gcgccagatg 120
 cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atccagccgt ctgatagcga taccaattat 180
 tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
 cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcmc gcgttttatg 300
 tgggtggggta agtatgattc tggttttgat gtttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360
 agctcagc 368

10 <210> 132
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 132

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 133
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 133

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tccttctaag tctgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg acttctcgtc ctatggttgt gtttgccggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 134
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

ES 2 677 329 T3

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

85 90 95

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

<210> 135
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (156)..(156)
 <223>n es a, c, g, o t

10

<400> 135
 caggtgcaat tggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgCGtctg 60
 agctgCGcgg cctccggatt taccttttct tcttattcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgg atctcntatt cttctagctt tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgCG tgcggaagat acggccgtgt attattgCGc gcgtgctctt 300
 ggtggtggtg ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 136
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 136

ES 2 677 329 T3

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

115

5 <210> 137
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgagggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatatttct tcttatctgc attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cagaatgggt atccttttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

10 <210> 138
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 138

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 139
 <211> 374
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 139

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60

acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg gtggttgggg ttggattcgc 120

cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtgggat 180

aacgcttatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240

cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300

cgttatcttg gttctaattt ttatgtttat tctgatgttt ggggccaagg caccctgggtg 360

acggttagct cagc 374

<210> 140
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 140

ES 2 677 329 T3

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

<210> 141
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 141

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gaatattcat tctcatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt atcctcttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 142
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 142

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 143
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 143

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat 180
 ggggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtatgcat 300
 tataagggta tggatatttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc 353

<210> 144
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 144

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

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

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 145
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 145

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataagct tggttaagtat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ctcttctgct gcttttggtt ctactgtggt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 146
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 146

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 147
 <211> 350
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 147
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcg cctccgatt tacctttaat tcttattata tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcaat atctcttctt ctggtagcaa taccaattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgtgttcat 300
 tatggttttg atttttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350

10 <210> 148
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 148

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 149
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 149

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccaggcttat gattctggtc ttctttatgt gtttggcggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 150
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 150

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 151
 <211> 359
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 151
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttcgt aattatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtt atctctgggt cttctagcta tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

10 <210> 152
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 152

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcmc gcgtgctgat 300
 cttccttata tgggtttttga ttattggggc caaggcacc tggtgacggt tagctcagc 359

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 153
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 153
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgatgctct tggttaagtat tatgcttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtccttat actactcgtt ctcttgtggt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgcttcttg ccag 324

10 <210> 154
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 154

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 155
<211> 353
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 155

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcctt atctctggtg tttctagctc tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcbc gcgttcttat 300
cttggttatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 156
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 156

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

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

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

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 157

<211> 342

<212> ADN

5 <213> Homo sapiens

<400> 157

gatatcgtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctggtt ttttctgatg gcaataactta tctgaattgg 120
 taccttcaaa aaccagggtca aagcccgcag ctattaattt ataagggttc taatcgtgcc 180
 agtgggggtcc cggatcgttt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240
 agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga ttcttatcct 300
 cttacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 158

<211> 114

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 158

ES 2 677 329 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Gly Ser Asn Arg Ala 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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

85 90 95

Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr

5 <210> 159
 <211> 371
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 159
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct ataagcgtag caagtggat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttggcatt ctgataagca ttggggtttt gattattggg gcccaaggcac cctggtgacg 360
 gttagctcag c 371

10 <210> 160
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 160

ES 2 677 329 T3

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

115

120

5 <210> 161
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 161

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtttat acttattctc ttaatcaggt gtttgccggc 300
 ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

10 <210> 162
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 162

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 163
 <211> 356
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 163
 caggtgcaat tggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt tacctttaat gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcctt atcgagtctg tttctagctc tacctattat 180
 .
 .
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcdc gcgtactatt 300
 ggtgttcttt gggatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

10 <210> 164
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 164

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 165
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataagct tggttctaag tctgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttatcgtgat actgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattatattc ttaatgtggt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

10 <210> 166
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 166

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 167
 <211> 359
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 167
 caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct acttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcact atctctggtt atggtagctt tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcg gcgtaatggt 300
 cgtaagtatg gtcagatgga taattggggc caaggcacc tggtgacggt tagctcagc 359

10 <210> 168
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 168
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 677 329 T3

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asn Gly Arg Lys Tyr Gly Gln Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 169
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 169

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc	60
tcgtgtagcg gcgattctat tggaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg	120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc	180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa	240
gacgaagcgg attattattg ctctactgct gattctgtta ttacttataa gaatgtgttt	300
ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cag	333

10 <210> 170
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 170

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 171
 <211> 362
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 171

caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgctctg 60
 agctgcgcgg cctccgatt taccttttct gatcatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtt atcgagtatt ctggtagcaa gaccaattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcmc gcgtggtgat 300
 tattatcctt atcttgTTTT tgctatTTTg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
 gc 362

10 <210> 172
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 172

ES 2 677 329 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Pro Tyr Leu Val Phe Ala Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 173
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <400> 173

Ser Gly Asp Asn Ile Arg Thr Tyr Tyr Val His
 1 5 10

<210> 174
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 174

Ser Gly Asp Asn Ile Pro Glu Lys Tyr Val His
 1 5 10

<210> 175
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 175

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

<210> 176
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 176

ES 2 677 329 T3

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala His
 1 5 10
 <210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens
 <400> 177
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Lys Tyr Val His
 1 5 10
 <210> 178
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Ala His
 1 5 10
 <210> 179
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 20 <210> 180
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 Ser Gly Asp Ala Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5 10
 25 <210> 181
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 181
 Ser Gly Asp Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 182
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 183
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 183

ES 2 677 329 T3

Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala His
 1 5 10

5 <210> 184
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 184

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

10 <210> 185
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 185

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

15 <210> 186
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 186

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

20 <210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 187

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

25 <210> 188
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gln Tyr Leu Ala
 1 5 10

35 <210> 189
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 189

Ser Gly Asp Asn Ile Arg Lys Phe Tyr Val His
 1 5 10

40 <210> 190
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 190

Ser Gly Asp Ala Leu Arg Lys His Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 191

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

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

<210> 192

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

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

<210> 193

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr Val His
1 5 10

<210> 194

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe Asn Thr Val Ser
1 5 10

<210> 195

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 196

<211> 11

35 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Arg Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 197

<211> 11

40 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 197
 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val His
 1 5 10

<210> 198
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5
 <400> 198
 Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 199
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 199
 Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala His
 1 5 10

<210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15
 <400> 200
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 201
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 201
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 202
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25
 <400> 202
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Pro Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30
 <400> 203
 Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Phe Ala His
 1 5 10

<210> 204
 <211> 11
 <212> PRT

35
 <400> 204

40

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens
 <400> 204
 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5 10

5 <210> 205
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 205
 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ala Ser
 1 5 10

10 <210> 206
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 206
 Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ser Lys Ser Val Tyr
 1 5 10

15 <210> 207
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 207
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

20 <210> 208
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 208
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile His Ser His Leu Asn
 1 5 10

25 <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 209
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5 10

30 <210> 210
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 210
 Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Phe Ala His
 1 5 10

35 <210> 211
 <211> 11

40 <210> 211
 <211> 11

ES 2 677 329 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 211

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

5 <210> 212
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 212

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

10 <210> 213
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 213

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Tyr Val Ser
 1 5 10

15 <210> 214
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 214

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Ser Lys Ser Val His
 1 5 10

20 <210> 215
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 215

Ser Gly Asp Ser Ile Gly Lys Lys Tyr Val His
 1 5 10

25 <210> 216
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 216

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

30 <210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 217

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

35 <210> 218

40

ES 2 677 329 T3

	<211> 6 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 218	
5		Asp Ser Asn Arg Pro Ser 1 5
	<210> 219 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 219	
10		Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser 1 5
	<210> 220 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 220	
15		Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser 1 5
	<210> 221 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 221	
20		Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser 1 5
	<210> 222 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 222	
25		Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr 1 5
	<210> 223 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 223	
30		Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser 1 5
	<210> 224 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 224	
35		Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser 1 5
	<210> 224 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 224	
40		

ES 2 677 329 T3

	<210> 225 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
5	<400> 225	Lys Ala Ser Asn Leu Gln Ser 1 5
	<210> 226 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 226	Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser 1 5
	<210> 227 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
15	<400> 227	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser 1 5
	<210> 228 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 228	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser 1 5
	<210> 229 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
25	<400> 229	Gly Val Asn Tyr Arg Pro Ser 1 5
	<210> 230 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
35	<400> 230	Gly Val Ser Asn Leu Gln Ser 1 5
	<210> 231 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 231	
40		Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr 1 5

ES 2 677 329 T3

<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 232
Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 233
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 234
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
20 <400> 235
Gly Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 236
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 237
Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
35 <400> 238

ES 2 677 329 T3

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

5 <210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 239

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

10 <210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 240

Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

15 <210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 241

Ser Lys Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

20 <210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 242

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

25 <210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 243

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

35 <210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244

Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

40 <210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245

ES 2 677 329 T3

		Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
		1 5
5	<210> 246 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 246	
		Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
		1 5
10	<210> 247 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 247	
		Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
		1 5
15	<210> 248 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 248	
		Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
		1 5
20	<210> 249 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 249	
		Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
		1 5
25	<210> 250 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 250	
		Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
		1 5
30	<210> 251 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 251	
		Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
		1 5
35	<210> 252 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 252	
40	<210> 252 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	
	<400> 252	

ES 2 677 329 T3

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

5
<210> 253
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 253

Asp Asp Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

10
<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 254

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

15
<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 255

Lys Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

20
<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 256

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

25
30
<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 257

Arg Asp Thr Asp Arg Pro Ser
1 5

35
<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 258

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

40
<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 259

ES 2 677 329 T3

Gln Ser Tyr Asp Ser Glu Ala Asp Ser Glu Val
 1 5 10

5 <210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 260

Gln Ser Phe Asp Ala Gly Ser Tyr Phe Val
 1 5 10

10 <210> 261
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 261

Ala Ser Tyr Asp Ser Ile Tyr Ser Tyr Trp Val
 1 5 10

15 <210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 262

Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val
 1 5

20 <210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 263

Gln Ala Trp Gly Ser Ile Ser Arg Phe Val
 1 5 10

25 <210> 264
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 264

Gln Ser Trp Thr Pro Gly Ser Asn Thr Met Val
 1 5 10

35 <210> 265
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 265

Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro Val Thr
 1 5

40 <210> 266
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 266

Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Val Lys Pro Ala Val
 1 5 10

<210> 267
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 267

Gln Ser Trp Asp Ser Pro Tyr Val His Val
 1 5 10

<210> 268
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 268

His Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Val Thr
 1 5

<210> 269
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 269

Gln Ala Tyr Thr Gly Gln Ser Ile Ser Arg
 1 5 10

<210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 270

Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 271

Gln Gln Tyr Asp Asn Ala Pro Ile Thr
 1 5

<210> 272
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 272

Ser Ser Ala Asp Lys Phe Thr Met Ser Ile Val
 1 5 10

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<400> 273

40

ES 2 677 329 T3

<400> 273
 Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile Thr
 1 5

5 <210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 274

Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Ala Thr
 1 5

10 <210> 275
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 275

Gln Ser Tyr Asp Ser Lys Phe Asn Thr Val
 1 5 10

15 <210> 276
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 276

Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Tyr Pro Ile Leu Val
 1 5 10

20 <210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 277

Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro Gln Thr
 1 5

25 <210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 278

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5

30 <210> 279
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 279

Gln Thr Tyr Asp Ser Asn Asn Glu Ser Ile Val
 1 5 10

35 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT

40

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens
 <400> 280

Gln Ser Tyr Asp Leu Asn Asn Leu Val
 1 5

5 <210> 281
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 281

Gln Gln Tyr Asp Ser Thr Pro Ser Thr
 1 5

10 <210> 282
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 282

Ala Ala Tyr Thr phe Tyr Ala Arg Thr Val
 1 5 10

15 <210> 283
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 283

Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr Val
 1 5 10

20 <210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 284

Ser Ser Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Leu Asn Tyr Val
 1 5 10

25 <210> 285
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 285

Ser Ala Tyr Ala Met Gly Ser Ser Pro Val
 1 5 10

30 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 286

Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr Thr
 1 5

35 <210> 287
 <211> 9

40

ES 2 677 329 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 287

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
 1 5

5 <210> 288
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 288

Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile Thr
 1 5

10 <210> 289
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 289

Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser Tyr Val
 1 5 10

20 <210> 290
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 290

Gln Ser Tyr Asp Ser Thr Gly Leu Leu Val
 1 5 10

25 <210> 291
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 291

Glu Gly Ser Asn Val
 1 5

30 <210> 292
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 292

Gln Ser Trp Thr Ser Arg Pro Met Val Val
 1 5 10

35 <210> 293
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 293

Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe Thr
 1 5

40

ES 2 677 329 T3

	<210> 294 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
5	<400> 294	Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr 1 5
	<210> 295 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 295	Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val 1 5
	<210> 296 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
15	<400> 296	Gln Ala Tyr Asp Ser Gly Leu Leu Tyr Val 1 5 10
	<210> 297 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 297	Gln Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Leu Val 1 5
	<210> 298 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
25	<400> 298	Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr 1 5
	<210> 299 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
30	<400> 299	Gln Ser Tyr Thr Tyr Ser Leu Asn Gln Val 1 5 10
	<210> 300 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
35	<400> 300	Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val 1 5
	<210> 300 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
40	<400> 300	

ES 2 677 329 T3

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 301
Ser Thr Ala Asp Ser Val Ile Thr Tyr Lys Asn Val
1 5 10
<210> 302
<211> 5
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
<400> 302
Asn Asn Ala Met Asn
1 5
<210> 303
<211> 4
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<400> 303
Ser Tyr Gly Ser
1
<210> 304
<211> 5
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens
<400> 304
Arg Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 305
<211> 5
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 305
Ser Tyr Gly Met Ser
1 5
<210> 306
<211> 5
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 306
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 307
<211> 5
<212> PRT
40 <213> Homo sapiens
<400> 307

ES 2 677 329 T3

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

5 <210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

10 <210> 309
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Asn Tyr Ser Met Thr
1 5

15 <210> 310
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Gly Asn Ser Met His
1 5

20 <210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

25 <210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 312

Pro Tyr Val Met Ser
1 5

35 <210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

40 <210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

ES 2 677 329 T3

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

5 <210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 315

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

10 <210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 316

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

15 <210> 317
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 317

Lys Tyr Ala Met His
1 5

20 <210> 318
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 318

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

25 <210> 319
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 319

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

35 <210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 320

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

40 <210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 321
Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

5
<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 322

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

10
<210> 323
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 323

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

15
<210> 324
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324

Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
1 5

20
<210> 325
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 325

Asn Tyr Tyr Leu Ser
1 5

30
<210> 326
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 326

Asn Asn Ala Ile Ser
1 5

35
<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 327

Ser Tyr Trp Met His
1 5

40
<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 328
Ser Tyr Gly Met His
1 5

5 <210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 329
Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
1 5

10 <210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 330
Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

15 <210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 331
Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

20 <210> 332
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 332
Ser Tyr Ala Ser
1

25 <210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 333
Asn Tyr Ala Met Thr
1 5

30 <210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 334
Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5

35 <210> 335
<211> 5
<212> PRT

40

ES 2 677 329 T3

	<213> Homo sapiens	
	<400> 335	
		Ser Tyr Ser Met His
		1 5
5	<210> 336	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 336	
		Ser Asn Ser Gly Gly Trp Gly
		1 5
10	<210> 337	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 337	
		Ser Tyr Ser Met Ser
15		1 5
	<210> 338	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 338	
		Ser Tyr Tyr Met Ser
		1 5
	<210> 339	
	<211> 5	
25	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 339	
		Asn Tyr Ala Met Asn
		1 5
	<210> 340	
30	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 340	
		Ser Tyr Gly Met Ser
		1 5
35	<210> 341	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 341	
		Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
		1 5
40	<210> 342	
	<211> 5	
	<212> PRT	

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens
 <400> 342

Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

5 <210> 343
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 343

Thr Tyr Ala Met His
 1 5

10 <210> 344
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 344

Asp His Ala Met His
 1 5

15 <210> 345
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 345

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

Gly

25 <210> 346
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 346

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

Gly

30 <210> 347
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 347

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

Gly

35 <210> 348
 <211> 17

ES 2 677 329 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

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

Gly

5 <210> 349
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349

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

Gly

10 <210> 350
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350

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

Gly

20 <210> 351
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

25 <210> 352
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352

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

Gly

30 <210> 353
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 353

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

Gly

<210> 354

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Met Ile Tyr His Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 355

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

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

Gly

<210> 356

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 357

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

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

Lys Ser

<210> 358

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

ES 2 677 329 T3

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 359
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 359

5

Met Ile Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Asn Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 360
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 360

10

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

Gly

<210> 361
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 361

15

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

Gly

<210> 362
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 362

20

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

Gly

<210> 363
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 363

30

ES 2 677 329 T3

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

Lys Ser

<210> 364
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 364

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

Lys Ser

<210> 365
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 365

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

Gly

<210> 366
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 366

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

Gly

<210> 367
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 367

Phe Ile Tyr Arg Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 368
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 368

30

ES 2 677 329 T3

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

Gly

<210> 369
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 369

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

Gly

<210> 370
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 370

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

Gly

<210> 371
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 371

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

Gly

<210> 372
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 372

His Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

25

<210> 373
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 373

ES 2 677 329 T3

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

<210> 374
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 374

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

Lys Ser

<210> 375
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 375

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

Gly

<210> 376
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 376

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

Gly

<210> 377
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 377

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

Gly

<210> 378
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 378

30

ES 2 677 329 T3

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

Gly

5 <210> 379
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 379

Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15

Lys Ser

10 <210> 380
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 380

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

Gly

15 <210> 381
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 381

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

Gly

20 <210> 382
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 382

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

Gly

25 <210> 383
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 383

ES 2 677 329 T3

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

Gly

5 <210> 384
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 384

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

Lys Ser

10 <210> 385
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 385

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

Gly

15 <210> 386
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 386

Thr Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

20 <210> 387
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 387

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

25 Gly

30 <210> 388
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 388

ES 2 677 329 T3

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

5 <210> 389
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 389

Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val
 1 5

10 <210> 390
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 390

Leu Met Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

15 <210> 391
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 391

Lys Tyr Arg Tyr Trp Phe Asp Tyr
 1 5

20 <210> 392
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 392

Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile
 1 5 10

25 <210> 393
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 393

Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val
 1 5

35 <210> 394
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 394

Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp Val
 1 5 10

40 <210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 395

ES 2 677 329 T3

Ile Tyr Tyr Met Asn Leu Leu Ala Gly
1 5

5 <210> 396
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 396

Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5

10 <210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 397

Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr
1 5

15 <210> 398
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 398

Gly Asp Ser Tyr Met Tyr Asp Val
1 5

20 <210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 399

Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

25 <210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 400

Phe Gly Asp Thr Asn Arg Asn Gly Thr Asp Val
1 5 10

35 <210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 401

Val Asn Gln Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr
1 5

40 <210> 402
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 677 329 T3

<400> 402
Val Asn Ala Asn Gly Tyr Tyr Ala Tyr Val Asp Leu
1 5 10

<210> 403
<211> 8
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 403

Tyr Tyr Cys Lys Cys Val Asp Leu
1 5

<210> 404
10 <211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 404

Tyr Pro Asp Trp Gly Trp Tyr Thr Asp Val
1 5 10

<210> 405
15 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 405

Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
20 1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 406

His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 407
30 <211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 407

His Ser Met Val Gly Phe Asp Val
1 5

<210> 408
35 <211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 408

Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile
1 5 10

<210> 409
40 <211> 8
<212> PRT

ES 2 677 329 T3

<213> Homo sapiens

<400> 409

Asn Asp Ser Gly Trp Phe Asp Val
1 5

5

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Gln Asp Gly Met Gly Gly Met Asp Ser

1

5

10

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

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

15

<210> 412

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Gly His His Arg Gly His Ser Trp Ala Ser Phe Ile Asp Tyr
1 5 10

20

<210> 413

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

25

Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5

30

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Gly Leu Phe Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

35

<210> 415

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Trp Gly Gly Ile His Asp Gly Asp Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

ES 2 677 329 T3

<210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 416
Gly Gly Ser Gly Val Met Asp Val
1 5
<210> 417
<211> 11
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
<400> 417
Ala Arg Ala Lys Lys Ser Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 418
<211> 8
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<400> 418
Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5
<210> 419
<211> 16
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens
<400> 419
Pro Thr Lys Ala Gly Arg Thr Trp Trp Trp Gly Pro Tyr Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 420
<211> 13
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 420
Phe Met Trp Trp Gly Lys Tyr Asp Ser Gly Phe Asp Val
1 5 10
<210> 421
<211> 8
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<400> 421
Ala Leu Gly Gly Gly Val Asp Tyr
1 5
<210> 422
<211> 12
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 422
Tyr Leu Gly Ser Asn Phe Tyr Val Tyr Ser Asp Val
1 5 10

ES 2 677 329 T3

<210> 423
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 423
 Met His Tyr Lys Gly Met Asp Ile
 1 5
 <210> 424
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 424
 Val His Tyr Gly Phe Asp Phe
 1 5
 <210> 425
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 425
 Ala Asp Leu Pro Tyr Met Val Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 426
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 426
 Ser Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
 1 5
 <210> 427
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 427
 Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 428
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 428
 Thr Ile Gly Val Leu Trp Asp Asp Val
 1 5
 <210> 429
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 429

ES 2 677 329 T3

Asn Gly Arg Lys Tyr Gly Gln Met Asp Asn
1 5 10

5 <210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 430

Gly Asp Tyr Tyr Pro Tyr Leu Val Phe Ala Ile
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal humano aislado que se une a un inhibidor de la ruta del factor tisular humano, en el que anticuerpo comprende regiones variables de la cadena pesada y ligera que comprenden:

- 5 (a) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 173, 216 y 259 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 302, 345 y 388; o
- (b) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 174, 217 y 260 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 303, 346 y 389; o
- 10 (c) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 176, 219 y 262 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 305, 348 y 391; o
- (d) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 178, 221 y 264 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 307, 350 y 393; o
- 15 (e) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 179, 222 y 265 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 308, 351 y 394; o
- (f) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 184, 227 y 270 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 313, 356 y 399; o
- 20 (g) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 187, 230 y 273 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 316, 359 y 402; o
- 25 (h) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 191, 234 y 277 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 320, 363 y 406; o
- (i) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 192, 235 y 278 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 321, 364 y 407; o
- 30 (j) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 194, 237 y 280 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 323, 366 y 409; o
- (k) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 195, 238 y 281 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 324, 367 y 410; o
- 35 (l) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 198, 241 y 284 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 327, 370 y 413; o
- 40 (m) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 200, 243 y 286 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 329, 372 y 415; o
- (n) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 201, 244 y 287 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 330, 373 y 416; o
- 45 (o) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 207, 250 y 293 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 336, 379 y 422; o
- (p) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 208, 251 y 294 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 337, 380 y 423; o
- 50 (q) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 211, 254 y 297 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 340, 383 y 426; o
- 55 (r) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 212, 255 y 298 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 341, 384 y 427; o
- (s) una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 194, 237 y 280 y una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende las SEQ ID NOS: 335, 378 y 421.
- 60

2. El anticuerpo monoclonal humano de la reivindicación 1, que comprende:

- 5 (a) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 2 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 4; o
- (b) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 6 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 8; o
- 10 (c) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 14 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 16; o
- (d) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 22 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 24; o
- 15 (e) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 26 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 28; o
- (f) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 46 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 48; o
- 20 (g) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 58 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 60; o
- (h) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 74 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 76; o
- (i) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 78 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 80; o
- 25 (j) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 88; o
- (k) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 90 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 92; o
- 30 (l) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 102 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 104; o
- (m) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 110 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 112; o
- 35 (n) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 114 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 116; o
- (o) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 138 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 140; o
- 40 (p) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 142 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 144; o
- (q) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 154 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 156; o
- 45 (r) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 158 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 160; o
- (s) una región variable de la cadena ligera que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 86 y una región variable de la cadena pesada que tiene la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 136.
3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1 o 2 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de (a) un anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1 o 2 y (b), factor VIII o factor IX, en el que la composición no contiene factor VII.
5. Una molécula de ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo monoclonal de la reivindicación 1.

Figura 1

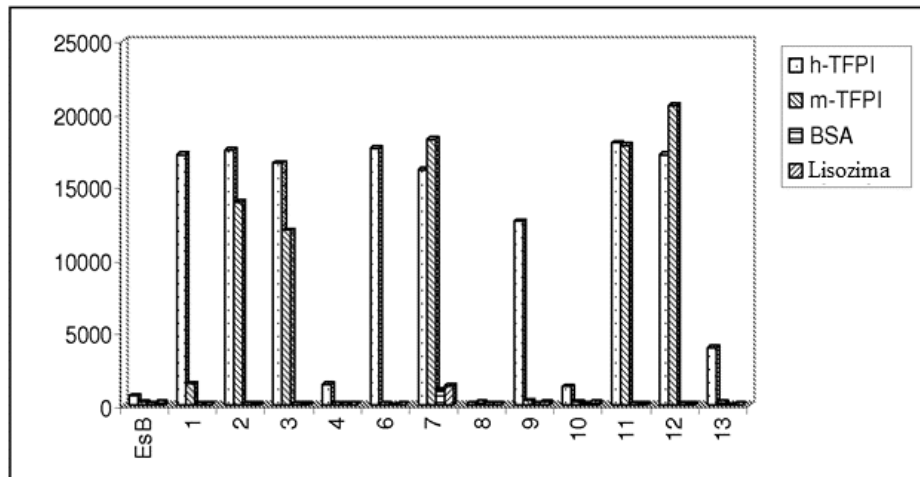


Figura 2

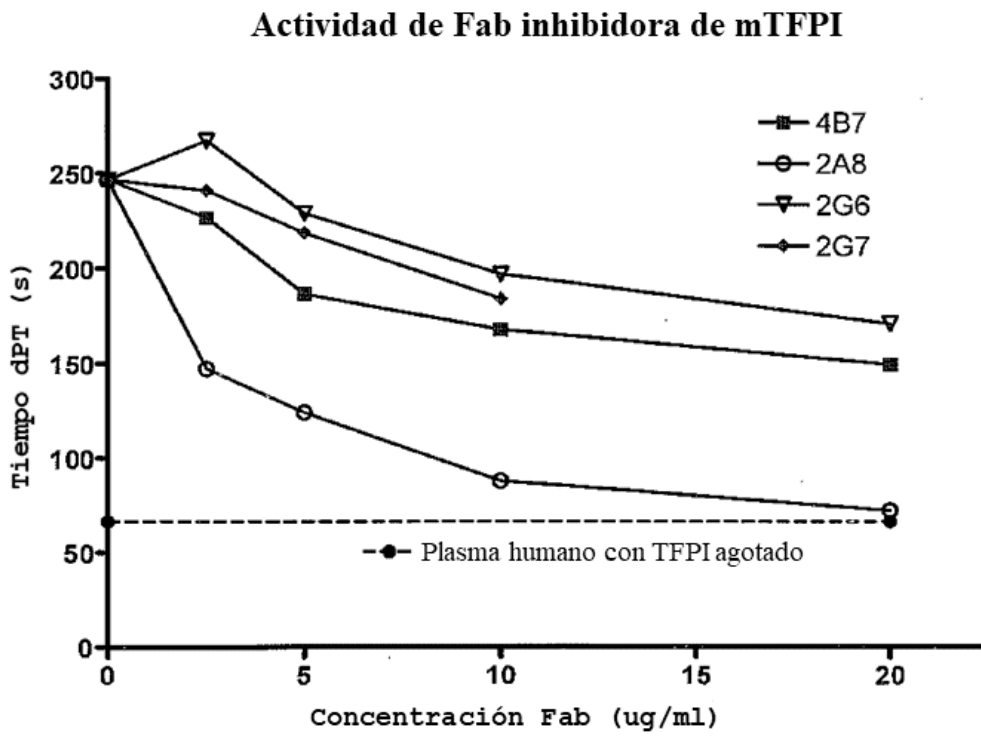


Figura 3

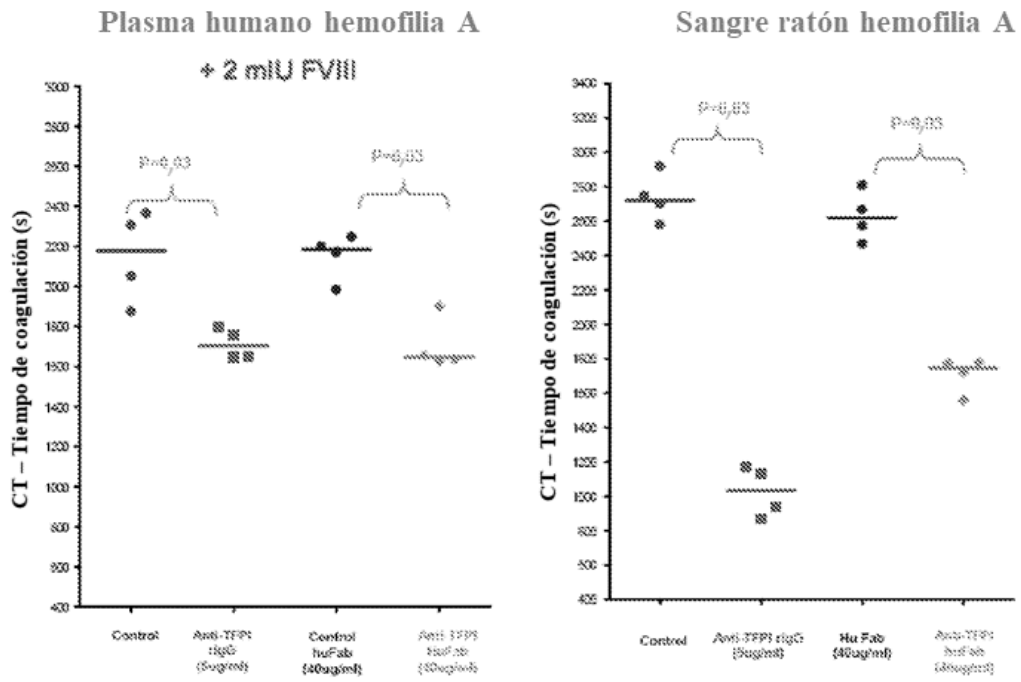


Figura 4

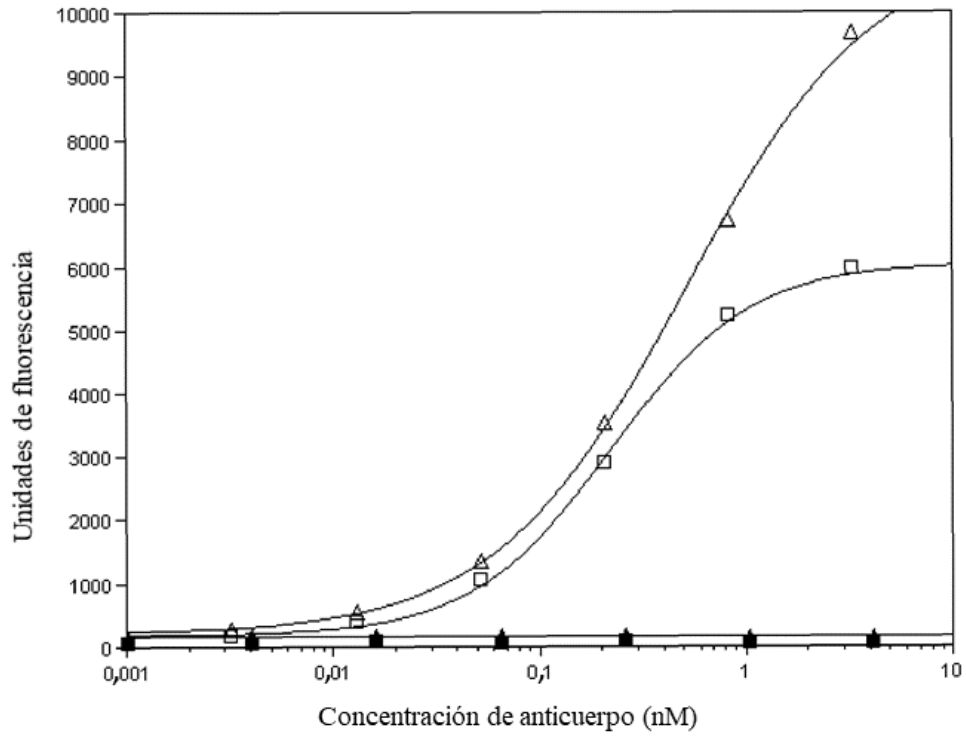


Figura 5

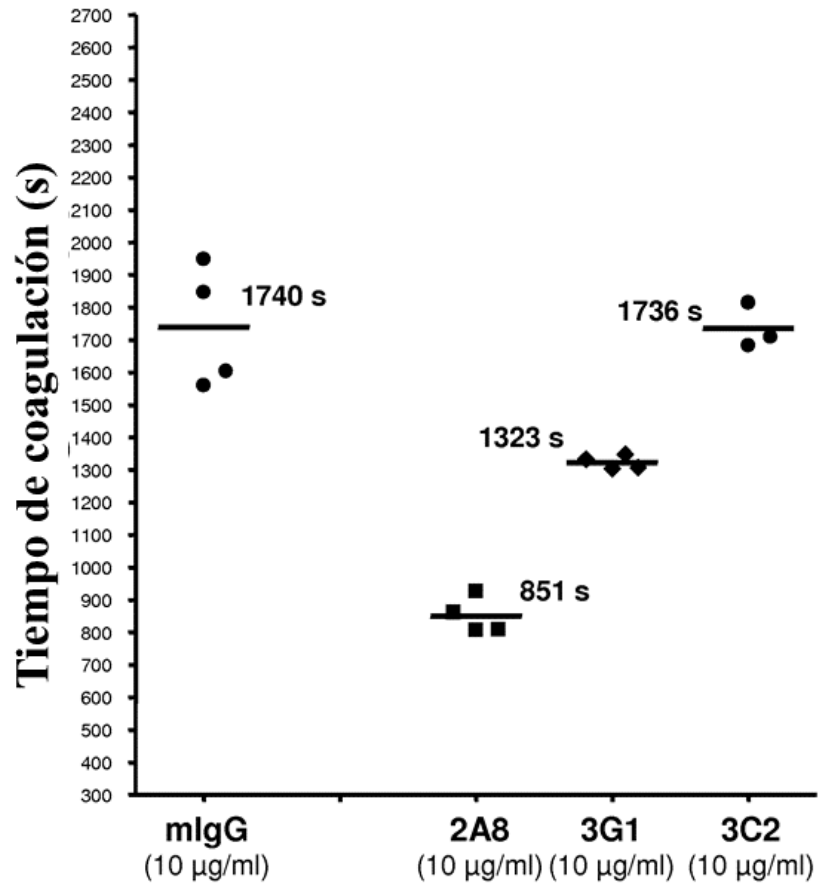


Figura 7

	CDL	CC2	CC3
TP-2A10	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARAFIC-----YKESTYDWCQG.LVTVSS		
TP-3B3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARA-----C-----LPPCYDWCQG.LVTVSS		
TP-2G4	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARAG-----YYGPDWCQG.LVTVSS		
TP-2A5.1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----THPDWCQG.LVTVSS		
TP-4B9	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARA-----SYCYDWCQG.LVTVSS		
TP-2A8	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARA-----KYRYDWCQG.LVTVSS		
TP-2B3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARA-----GPGDWCQG.LVTVSS		
TP-2B9	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVSSIC-----HCPDWCQG.LVTVSS		
TP-2E10	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARQDQMG-----KDSWCQG.LVTVSS		
TP-3B4	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARWGIHD-----GDIYDWCQG.LVTVSS		
TP-2C7	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----KCPDWCQG.LVTVSS		
TP-2B3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARWQY-----SSDWCQG.LVTVSS		
TP-3C3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARAPAKS-----EGPDWCQG.LVTVSS		
TP-2C5	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARINPD-----LCPDWCQG.LVTVSS		
TP-4B7	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARWSDKH-----WCPDWCQG.LVTVSS		
TP-2C6	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVSIW-----GPDWCQG.LVTVSS		
TP-3C2	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARA-----GG--S--GWDWCQG.LVTVSS		
TP-2D7	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----KCPDWCQG.LVTVSS		
TP-3G1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVLSK-----FVYDWCQG.LVTVSS		
TP-2B5	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YVYDWCQG.LVTVSS		
TP-2B8	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YDWCQG.LVTVSS		
TP-3F1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----KYDGPDWCQG.LVTVSS		
TP-3A3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GHWASPDWCQG.LVTVSS		
TP-4B0	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----TIQWCDWCQG.LVTVSS		
TP-4A7	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----LPTWCPDWCQG.LVTVSS		
TP-4E8	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YPTVFAWCDWCQG.LVTVSS		
TP-2A6	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GYGYPDWCQG.LVTVSS		
TP-2C1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GDSYDWCQG.LVTVSS		
TP-3C3	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----MFTKCPDWCQG.LVTVSS		
TP-2B1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GLDWCQG.LVTVSS		
TP-2C7	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GDEGFPDWCQG.LVTVSS		
TP-3E2	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----VITG--PDWCQG.LVTVSS		
TP-2A2	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----GWTYSYDWCQG.LVTVSS		
TP-3B1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----NDSKCPDWCQG.LVTVSS		
TP-2B4	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YMKLACWCDWCQG.LVTVSS		
TP-3A2	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----RYSGLDWCQG.LVTVSS		
TP-2F9	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YTCQVWCDWCQG.LVTVSS		
TP-3A4	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----YCGDWCQG.LVTVSS		
TP-3C1	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----CGGVDWCQG.LVTVSS		
TP-3F2	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----CGGVDWCQG.LVTVSS		
TP-4C8	QVQLVDSGGGLVQPGGSLR.SCAASC--PTFSYSGWVRQAEPGKGLEWWSAISI-YGNTNYACSVKCRP"ISRDNKNTLY.QXNSLRABDTAVYYCARVNIIS-----KYCQDWCQG.LVTVSS		

Figura 8

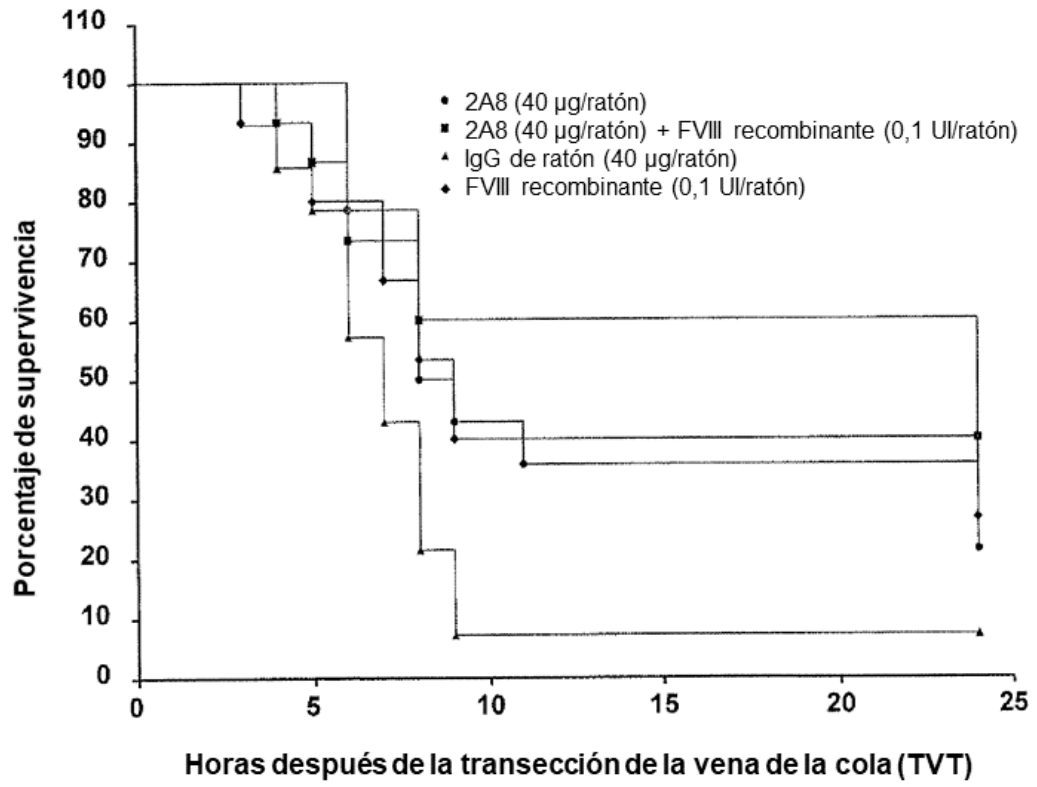


Figura 9

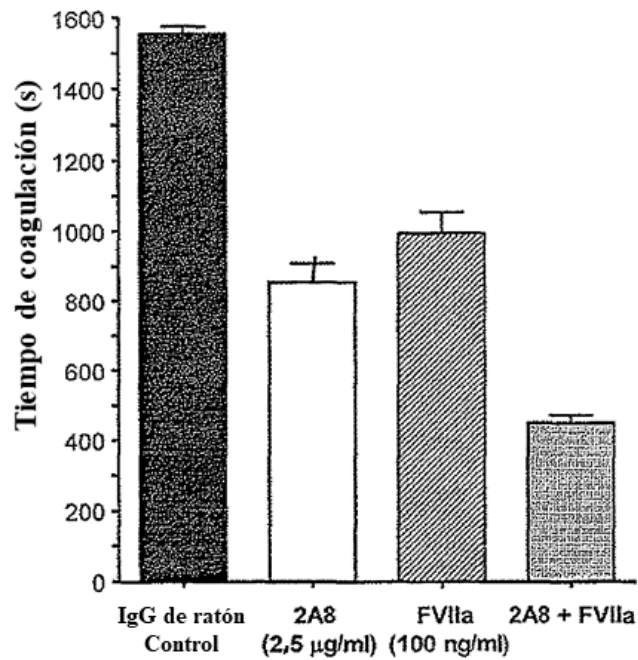
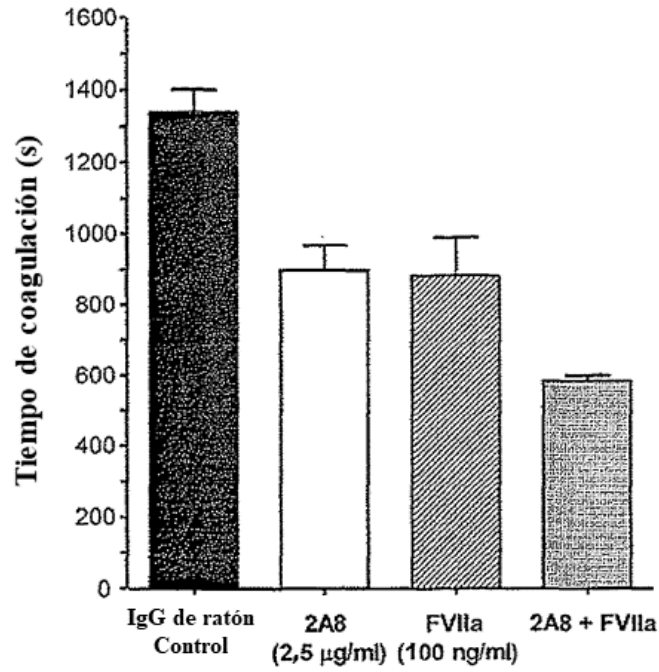
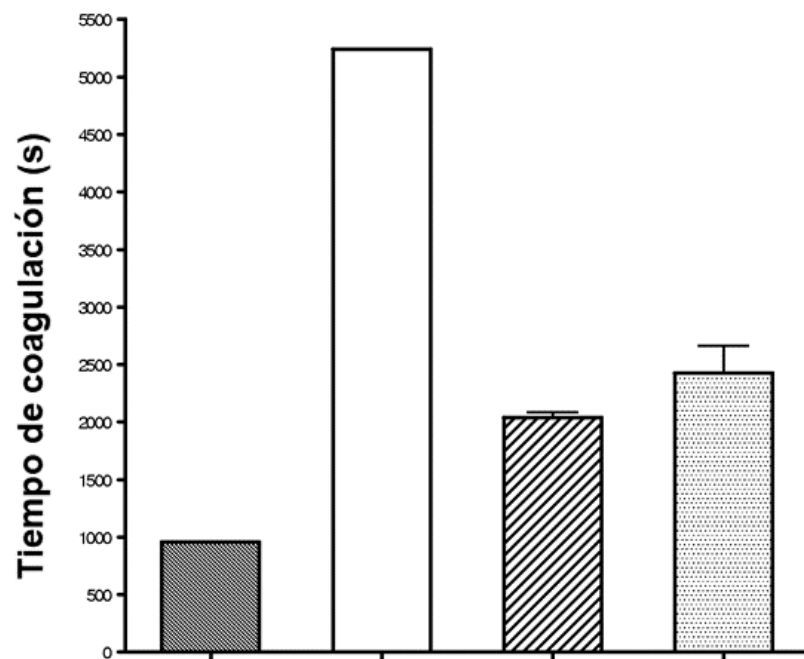


Figura 10



Inhibidor FVIII	—	+	+	+
Anticuerpo anti-TFPI	—	—	2A8	4B7