



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: 2 698 950

51 Int. Cl.:

C07K 16/36 (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 08.05.2013 PCT/EP2013/059618

(87) Fecha y número de publicación internacional: 14.11.2013 WO13167669

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 08.05.2013 E 13721746 (9)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 25.07.2018 EP 2847228

(54) Título: Anticuerpos capaces de unirse al Factor XI de coagulación y/o a su forma activada, Factor XIa, y usos de los mismos

(30) Prioridad:

10.05.2012 EP 12167438 24.08.2012 EP 12181697 07.01.2013 EP 13150361 30.04.2013 US 201361817675 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **06.02.2019** 

(73) Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%) Müllerstrasse 178 13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es:

WILMEN, ANDREAS; STRASSBURGER, JULIA; DITTMER, FRANK; STRERATH, MICHAEL; BUCHMÜLLER, ANJA; GRUDZINSKA-GOEBEL, JOANNA; FINNERN, RICARDA; SCHÄFER, MARTINA; GERDES, CHRISTOPH; JÖRISSEN, HANNAH; ITAKURA, ASAKO; Y. LEUNG, PHILBERTA y TUCKER, ERIK

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario** 

#### Observaciones:

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

#### **DESCRIPCIÓN**

Anticuerpos capaces de unirse al Factor XI de coagulación y/o a su forma activada, Factor XIa, y usos de los mismos

#### Campo de la invención

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

La presente invención se refiere a anticuerpos capaces de unirse al factor de coagulación XI y/o a su forma activada factor XIa y a sus procedimientos de uso, en particular a los procedimientos de uso como agentes inhibidores de la agregación plaquetaria y de esta manera inhibir la formación de trombos.

#### Antecedentes de la invención

En 1964 Macfarlane y Davie y Ratnoff [Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964; 202: 498–9.; Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. Science 1964; 145: 1310–2] presentaron sus hipótesis de cascada para el proceso de coagulación de la sangre. Desde entonces, ha aumentado nuestro conocimiento de la función de la coagulación *in vivo*. En los últimos años, se ha revisado la teoría de dos vías distintas, la llamada vía extrínseca e intrínseca, que inician la coagulación y convergen en una vía común, que finalmente llevan a la generación de trombina y depósito de fibrina. En el modelo actual, la iniciación de la coagulación se produce cuando el factor VII activado por proteasa plasmática se pone en contacto y de esta manera forma un complejo, con el factor tisular (TF). Este complejo del factor tisular-FVIIa puede activar el zimógeno FX en su forma activa, FXa, que por su parte puede convertir la protrombina (factor de coagulación II) en trombina (IIa). La trombina, un protagonista clave en la coagulación, a su vez, puede catalizar la conversión de fibrinógeno en fibrina. Además, la trombina activa los receptores específicos expresados por las plaquetas, lo que conduce a la activación de estas últimas. Las plaquetas activadas en combinación con la fibrina son esenciales para la formación de coágulos y por lo tanto son actores fundamentales de la hemostasia normal.

La segunda vía de amplificación está formada por el factor de coagulación XI (FXI). Se ha confirmado bien que el FXI es, al igual que los otros miembros de la cascada de la coagulación, un zimógeno de serina proteasa plasmática con un papel clave en la unión de la fase de iniciación y la fase de amplificación de la coagulación de la sangre in vivo [Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. Biochemistry 1991;30:10363-70; Gailani D, Broze Jr GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. Science 1991;253:909-12; Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker El, Sun MF, Walsh PN, Gruber A, y col. Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XII. Blood 2009;114: 452-8.3-5]. La deficiencia de FXI generalmente no lleva al sangrado espontáneo, pero se asocia con un mayor riesgo de sangrado con estímulos hemostáticos, mientras que la gravedad de la hemorragia se correlaciona poco con el nivel plasmático de FXI. La deficiencia de FXI grave en seres humanoa tiene ciertos efectos protectores contra las enfermedades trombóticas [Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligshon U. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. Thromb Haemost 2011;105:269-73; Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. Blood 2008;111:4113-7]. Sin embargo, un alto nivel de FXI se ha asociado con eventos trombóticos [Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. N Engl J Med 2000;342:696-701]. Por lo tanto, la inhibición de FXI se ha propuesto como un nuevo enfoque en el desarrollo de nuevos antitrombóticos para lograr una mejor relación de riesgo-beneficio. Por lo tanto, todavía hay una gran necesidad médica de fármacos antitrombóticos, antiplaquetarios que bloqueen eficazmente la trombosis intravascular sin hemostasia debilitante. Recientemente se han descrito en la técnica anticuerpos que se unen con FXI. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal de ratón 1A6 como se describe en el documento WO2009/067660 se une con un epítopo en el dominio A3 de la cadena pesada de FXI humano e inhibe la activación de FXI y actividad de FXIa. El documento WO10080623 describe un anticuerpo que se une con el dominio A2 de FXI humano que bloquea la interacción de FXI con FXII. Sin embargo aún existe una necesidad médica de anticuerpos humanos que reaccionan de forma cruzada con FXIa de conejo y babuino (importantes modelos animales preclínicos) y que solamente se unen con FXIa y no con zimógeno FXI reduciendo de este modo la deposición plaquetaria sin comprometer la hemostasia primaria dependiente de plaquetas como se describe en la presente invención.

#### Breve sumario de la invención

En los últimos años, el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos ha avanzado mucho; sin embargo los eventos hemorrágicos no deseados causados por estos agentes son todavía un problema grave. Por lo tanto, todavía no se ha descubierto el compuesto antitrombótico óptimo que idealmente inhibiría la trombosis, pero evitaría la hemostasia. El factor de coagulación XI (FXI/FXIa) interactúa con el receptor de plaquetas ApoER2. La presente invención demuestra por primera vez que la inhibición de la actividad de FXIa interfiere en el proceso de activación de las plaquetas y la agregación plaquetaria patológicas en condiciones de flujo de cizallamiento. En un modelo de trombosis *ex vivo*, la inhibición de FXIa conduce a una reducción significativa de los marcadores de activación plaquetaria como CD62P, así como a la reducción de microagregados corriente abajo en la sangre entera en condiciones de flujo fisiológicas sobre una superficie de colágeno. Por consiguiente, la inhibición de FXIa reduce la deposición de plaquetas sin comprometer la hemostasia primaria dependiente de las plaquetas en un modelo de primate de formación de trombos tipo arterial dependiente de plaquetas. A pesar del efecto antiplaquetario

pronunciado, la interacción inicial de las plaquetas con las proteínas de la matriz extravascular que es necesaria para la formación del tapón hemostático primario dependiente del factor tisular sorprendentemente no se ve afectada. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de FXIa representa un principio farmacológico ideal que exhibe actividad antitrombótica sin causar efectos secundarios relacionados con el sangrado.

- A modo de aclaración: Sin compromiso de la hemostasia significa que la inhibición del factor de coagulación XIa no lleva a los eventos de sangrado no deseados y medibles, incluso en presencia de otros compuestos anticoagulación y/o compuestos antiplaquetas. Al igual que como se muestra en los pacientes con hemofilia C, el sangrado se produce solo en el contexto de cirugías intensivas y/o lesiones graves.
- Las composiciones y procedimientos se proporcionan para mostrar que los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno, o variantes de estos dirigidos contra el factor de coagulación XIa, exhiben actividad antiplaquetaria mediante la inhibición o reducción de la agregación de las plaquetas y de este modo inhiben o reducen la generación de microagregados y/o coágulos trombóticos.
  - El uso de estos anticuerpos antifactor de coagulación XI, fragmentos de anticuerpo de unión a antígenos, y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención, inhiben la agregación de plaquetas y de este modo inhibe la trombosis sin comprometer la hemostasia.
  - También se describe en el presente documento la administración de los anticuerpos antifactor de coagulación XI que son anticuerpos neutralizantes, y que estos anticuerpos, fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención, con el fin de que como terapia anticoagulante, antitrombótica no lleven a un aumento del riesgo de episodios hemorrágicos no deseados.
- La presente invención proporciona anticuerpos monoclonales humanos capaces de unirse selectivamente a la forma activada del factor XI plasmático, FXIa, y por lo tanto inhibir la agregación plaquetaria y la trombosis asociada sin comprometer la hemostasia. Las composiciones incluyen los anticuerpos antifactor de coagulación XIa capaces de unirse a epítopos definidos la cadena ligera del factor de coagulación XIa. Estos anticuerpos presentan actividad neutralizante por bloqueo de la actividad proteolítica del factor de coagulación XIa.
- Una realización preferida de la invención es un anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende SEQ ID NO: 19 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable y SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable que inhibe FXIa humano.
- Una realización preferida adicional es un anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende como CDRH1 SEQ ID NO: 21, como CDRH2 SEQ ID NO: 22 y como CDRH3 SEQ ID NO: 23 y como CDRL1 SEQ ID NO: 24, como CDRL2 SEQ ID NO: 25 y como CDRL3 SEQ ID NO: 26.
  - Una realización preferida adicional de la invención es un anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con anticuerpo de FXIa y fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que comprende SEQ ID NO: 27 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable y SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable.
  - Una realización preferida adicional de la invención es un anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con FXIa y fragmento de unión a antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 que comprende como CDRH1 SEQ ID NO: 21, como CDRH2 SEQ ID NO: 22 y como CDRH3 SEQ ID NO: 23 y como CDRL1 SEQ ID NO: 24, como CDRL2 SEQ ID NO: 25 y como CDRL3 SEQ ID NO: 28.
  - En otro aspecto la invención incluye además la reactividad cruzada de los anticuerpos con el factor de coagulación XIa de otra especie distinta de ser humano, principalmente de conejo, lo que permite un análisis farmacológico y toxicológico en profundidad.
- En otro aspecto se usan procedimientos para optimizar y reducir la inmunogenicidad de las composiciones de la presente invención para reducir el riesgo del desarrollo de anticuerpos antifármacos.
  - Otro aspecto de la presente invención también comprende anticuerpos humanos que compiten con uno de los anticuerpos descritos en el presente documento.
  - Adicionalmente, las composiciones incluyen fragmentos de anticuerpo de unión al antígeno y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención, líneas celulares que producen estos anticuerpos y ácidos núcleos aislados que codifican los aminoácidos de estos anticuerpos. La invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos antifactor de coagulación XIa, o fragmentos del anticuerpo de unión al antígeno, y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención, en un portador y/o solución farmacéuticamente aceptable.
  - Los procedimientos de la presente invención comprenden administrar las composiciones descritas anteriormente a un sujeto que lo necesita con el propósito de inhibir la agregación plaquetaria y de este modo inhibir la trombosis, reducir la dosis requerida de cualquier otro agente anticoagulante o antitrombótico en el tratamiento de la trombosis, tratar una reacción inflamatoria aguda, o tratar cáncer, o tratar cualquier otra enfermedad asociada con la activación de la cascada de la coagulación. También se proporcionan procedimientos para la generación de anticuerpos antifactor de coagulación FXIa, o fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno, y las variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención

## 60 Breve descripción de los dibujos

Figura 1:

15

35

40

50

55

Curvas de respuesta a la dosis (CE50 es idéntica a la CI50) del anticuerpo anti-FXIa 076D-M007-H04 que comprende la SEQ ID NO: 19 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena ligera variable y la SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena pesada variable que inhibe FXIa humano. Este anticuerpo comprende como CDRH1 SEQ ID NO: 21, como CDRH2 SEQ ID NO: 22 y como CDRH3 SEQ ID NO: 23. Este anticuerpo también comprende como CDRL1 SEQ ID NO: 24, como CDRL2 SEQ ID NO: 25 y como CDRL3 SEQ ID NO: 26. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la actividad proteolítica del FXIa humano. Las secuencias de ADN relacionadas se muestran como la SEQ ID NO: 1 a la SEQ ID NO: 8.

#### Figura 2:

5

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXIa 076D-M007-H04 que inhibe el FXIa de conejo. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la actividad proteolítica del FXIa de conejo.

#### Figura 3:

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXIa 076D-M007-H04-CDRL3-N110D que comprende la SEQ ID NO: 27 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena ligera variable y la SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena pesada variable que inhibe el FXIa humano. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la actividad proteolítica del FXIa humano.

#### Figura 4:

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXIa 076D-M007-H04-CDRL3-N110D. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la actividad proteolítica del FXIa de conejo.

#### Figura 5:

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXI 076D-M028-H17 que comprende la SEQ ID NO: 29 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena ligera variable y la SEQ ID NO: 30 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de la cadena pesada variable que inhibe la conversión de FXI humano a FXIa por el factor de coagulación XIIa. Este anticuerpo comprende como CDRH1 SEQ ID NO: 31, como CDRH2 SEQ ID NO: 32 y como CDRH3 SEQ ID NO: 33. Este anticuerpo también comprende como CDRL1 SEQ ID NO: 34, como CDRL2 SEQ ID NO: 35 y como CDRL3 SEQ ID NO: 36. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la conversión del zimógeno de FXI en su forma activada FXIa. Las secuencias de ADN relacionadas se muestran como la SEQ ID NO: 11 a SEQ ID NO: 18.

#### Figura 6:

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXI 076D-M028-H17 para inhibir la conversión FXI humano a FXIa por el factor de coagulación IIa. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad de inhibir la conversión del zimógeno de FXI en su forma activada de FXIa.

#### Figura 7

Curvas de respuesta a la dosis de anticuerpo anti-FXI 076D-M028-H17 para inhibir la conversión de FXI de conejo a FXIa por el factor de coagulación XIIa. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad para inhibir la conversión del zimógeno FXI en su forma activada FXIa.

#### Figura 8

Curvas de respuesta a la dosis del anticuerpo anti-FXI 076D-M028-H17 para inhibir la conversión de FXI de conejo a FXIa por el factor de coagulación IIa. El anticuerpo identificado en la campaña de inmunopurificación/selección se analizó en las concentraciones indicadas por su capacidad para inhibir la conversión del zimógeno FXI en su forma activada FXIa.

#### Figura 9:

Actividad de unión y bloqueo del dominio catalítico de FXIa humano. Mientras que inhibe la actividad proteolítica de 50 FXIa humano, 076D-M028-H17 no exhibe tal actividad, lo que indica que se une al dominio catalítico de FXIa.

#### Figura 10:

La caracterización del modo de unión de uso del gráfico de Lineweaver–Burk muestra que este anticuerpo exhibe una actividad de inhibición tipo competitiva.

#### Figura 11:

Análisis citométrico de flujo para la expresión de CD62P y la formación de microagregado de plaquetas. Las plaquetas únicas se detectaron por la combinación de dispersión luminosa y fluorescencia de FITC-CD41/CD61 (GPIIbIIIa). (A) Determinación de la expresión de CD62P por un gráfico de puntos con fluorescencia de FITC-CD41 y PE-CD62P. Se muestran las plaquetas seleccionadas antes (izquierdo) y después (derecho) de la perfusión. (B) La

formación de microagregados de plaquetas se definió con el aumento de tamaño (dispersión frontal), indicada en el círculo. Se muestran los gráficos de puntos de muestras recogidas antes (izquierdo) y después (derecho) de la perfusión.

#### Figura 12:

La expresión de CD62P en plaquetas fue reducida por los anticuerpos de FXI(a). La sangre entera se trató con (A) y (B) 076D-M028-H17 y se perfundió a través de superficie recubierta por colágeno inmediatamente después de la recalcificación. En paralelo, las muestras de sangre entera se recolectaron después del tratamiento con vehículo o inhibidor, y se incubaron con o sin TRAP6 (10 µg/ml) durante 5 min. La expresión de CD62P en plaquetas se analizó por citometría de flujo como se muestra en la Figura 11. Los datos se indican como porcentaje medio ± ETM de plaquetas positivas para CD62P en población seleccionada de al menos 5 experimentos. Los niveles de expresión máxima de CD62P durante 5 min de perfusión en cada tratamiento se muestran en los gráficos.

#### Figura 13:

15

25

30

45

La formación de microagregados de plaquetas fue inhibida por los anticuerpos de FXI(a). La sangre entera se trató con (A) y (B) 076D-M028-H17 y se perfundió a través de superficie recubierta por colágeno inmediatamente después de la recalcificación. Los microagregados de plaquetas se analizaron por citometría de flujo como se muestra en la Figura 13 y se representa. Los datos se indican como media ± ETM de recuento de agregado frente a 10<sup>4</sup> plaquetas únicas seleccionadas de al menos 5 experimentos. Los recuentos de agregado máximos durante 5 min de perfusión en cada tratamiento se muestran en los gráficos.

#### Figura 14:

20 Efecto *in vivo* de sobre la trombosis inducida por cloruro férrico (a) y sobre el tiempo de sangrado de la oreja (b). Se pudo demostrar que reduce en forma dependiente de la dosis el peso del trombo sin aumentar el tiempo de sangrado de la oreja.

#### Figura 15:

Efecto *in vivo* de 076D-M007-H04-CDRL3-N110D sobre la trombosis inducida por cloruro férrico (a) y sobre el tiempo de sangrado de la oreja (b) (descrito en el ejemplo xxx). Se puede demostrar que 076D-M007-H04-CDRL3-N110D reduce de modo dependiente de la dosis el peso del trombo sin aumentar el tiempo de sangrado de la oreja.

#### Figura 16

El efecto *in vivo* muestra el efecto de 076D-M028-H17 sobre la trombosis inducida por cloruro férrico (a) y sobre el tiempo de sangrado de la oreja (b) (descrito en el ejemplo xxx). Se puede demostrar que 076D-M028-H17 reduce de modo dependiente de la dosis el peso del trombo sin aumentar el tiempo de sangrado de la oreja.

#### Figura 17:

Esta figura representa una representación con leyendas del Fab (parte inferior) en complejo con FXIa (parte superior).

#### Figura 18a:

Esta figura representa una vista detallada en el epítopo de unión de Fab (leyenda) a FXIa. FXIa C500S se muestra como representación de la superficie.

#### Figura 18b

Esta figura muestra el Fab con una estructura de rayos x peptídica superpuesta de FXIa C500S mostrado como representación de la superficie. La hendidura del sitio activo se destaca con un elipsoide rojo.

#### Figura 19a:

40 Esta figura representa la estructura cristalina del zimógeno FXI (entrada de odb 2F83) con Fab 076D-M007-H04 superpuesto.

#### Figura 19b

Esta figura muestra la misma vista pero el dominio catalítico del FXI del zimógeno es remplazado por el dominio catalítico de FXIa C500S de la estructura compleja del Fab 076D-M007-H04:FXIa C500S. Los dominios catalíticos de FXI y FXIa C500S se muestran como representaciones de la superficie, todos los otros dominios se muestran como viñetas. Los bucles no ordenados apropiadamente en la interfaz con Fab se destacan en la Figura 19.

### Figura 20:

Aumento en el tiempo de coagulación de aPTT in vitro en muestras plasmáticas recolectadas de babuinos después de la administración.

### Figura 21:

50 Mediciones de ACT después de la administración de 2,5 mg/kg (embolada i.v.) a partir de 5 minutos post-dosis hasta 504 horas post-dosis.

#### Figura 22:

Las primeras 24 horas de mediciones de ACT después de la administración de 2,5 mg/kg (embolada i.v.).

#### Figura 23:

Mediciones de aPTT después de la administración de 2,5 mg/kg (embolada i.v.) a partir de 5 minutos post-dosis hasta 504 horas post-dosis.

Figura 24:

Las primeras 24 horas de mediciones de aPTT después de la administración de 2,5 mg/kg (embolada i.v.).

5 Figura 25:

Depósito de plaquetas en injertos vasculares de ePTFE recubiertas con colágeno de 2 mm de i.d.

Figura 26:

Depósito de plaquetas en injertos vasculares de ePTFE recubiertas con colágeno como se describe en el Ejemplo 12.

Figura 27:

Depósito de plaquetas en la cámara de expansión venosa (y en la sección de engarce entre el injerto recubierto de colágeno y la cámara de silicio) como se describe bajo la sección del Ejemplo 12.

Figura 28:

Niveles de TAT medidos en plasma de babuinos después de la administración.

Figura 29

Tiempo de sangrado en babuinos tratados con 0,5 mg/kg y 2 mg/kg de 076D-M007-H04 (24 horas posteriores) solo o después de que se les administró aspirina masticable a una concentración de 32 mg/kg.

#### Descripción detallada de la invención

#### **Definiciones**

40

45

50

55

- Hemostasia: El término hemostasia representa los principales mecanismos para detener el flujo de sangre en sitios de lesión y la restauración de la permeabilidad vascular durante la cicatrización, respectivamente. Durante la hemostasia normal y trombosis patológica, tres mecanismos se activan simultáneamente: la hemostasia primaria que significa las interacciones de las plaquetas activadas con la pared del vaso, la formación de fibrina y un proceso denominado fibrinólisis [Arthur A. Sasahara, Joseph Loscalzo (2002) New Therapeutic Agents for Thrombosis and Thrombolysis (2.ª edición) Marcel Dekker Inc. Nueva York, NY, ISBN 0-8247-0795-8].
- Coagulación y cascada de la coagulación: El sistema basado en proteína denominado cascada de coagulación sirve para estabilizar el coágulo que se ha formado y sellar aún más la herida. La vía de la coagulación es una cascada proteolítica. Cada enzima de la vía está presente en el plasma como un zimógeno (en una forma inactiva), que en la activación experimenta la escisión proteolítica para liberar el factor activo de la molécula precursora. La cascada de coagulación funciona como una serie de bucles de retroalimentación positivos y negativos que controlan el proceso de activación. El objetivo final de la vía es producir trombina, que luego puede convertir fibrinógeno soluble en fibrina que forma un coágulo. El proceso de generación de trombina se puede dividir en tres fases: las vías intrínseca y extrínseca que proporcionan vías alternativas para la generación de un factor de coagulación activo: FXa (Factor activado X), y la vía final común que produce la formación de trombina [Hoffman M.M. y Monroe D.M. (2005) Rethinking the coagulation cascade. Curr Hematol Rep. 4:391-396; Johne J, Blume C, Benz PM, Pozgajová M, Ullrich M, Schuh K, Nieswandt B, Walter U, Renné T. (2006) Platelets promote coagulation factor XII-mediated proteolytic cascade systems in plasma. Biol Chem. 387:173-178].

Agregación de plaquetas: Cuando se produce una rotura de un vaso sanguíneo, se exponen las sustancias que normalmente no están en contacto directo con el flujo de sangre. Estas sustancias (principalmente colágeno y factor de von Willebrand) permiten que las plaquetas se adhieran a la superficie rota. Una vez que una plaqueta se adhiere a la superficie, libera productos químicos que atraen plaquetas adicionales a la zona dañada, lo que se denomina agregación de plaquetas. Estos dos procesos son las primeras respuestas para detener el sangrado.

#### Factor de coagulación XI y factor de coagulación XIa

El factor de coagulación XI (FXI) se sintetiza en el hígado y circula en el plasma como un dímero ligado al enlace disulfuro en complejo con quininógeno de alto peso molecular. Cada cadena polipeptídica de este dímero es de aproximadamente 80 kD. El zimógeno factor XI se convierte en su forma activa, el factor de coagulación XIa (FXIa) a través de la fase de contacto de la coagulación de la sangre o a través de la activación mediada por trombina en la superficie de las plaquetas. Durante esta activación del factor XI, un enlace peptídico interno se escinde en cada una de las dos cadenas, lo que da como resultado el factor XIa activado, una serina proteasa compuesta de dos cadenas ligeras y dos pesadas mantenidas juntas mediante enlaces disulfuro. Esta serina proteasa FXIa convierte el factor de coagulación IX en IXa, que posteriormente activa el factor de coagulación X (Xa). Xa luego puede mediar en la activación del factor de coagulación II/trombina. Los defectos en este factor llevan al síndrome de Rosenthal (también conocido como la hemofilia C), una anomalía de la coagulación sanguínea caracterizada por el sangrado prolongado de las lesiones, hemorragias nasales frecuentes o abundantes, trazas de sangre en la orina y sangrado menstrual abundante en mujeres. Como se usa en el presente documento, "factor de coagulación XI," "factor XI" o "FXI" se refiere a cualquier FXI de cualquier especie de mamífero que expresa la proteína. Por ejemplo, FXI puede

ser humano, primate no humano (tales como babuinos), ratón, perro, gato, vaca, caballo, cerdo, conejo, y cualquier otra especie que exhiba el factor de coagulación XI implicado en la regulación del flujo, coagulación y/o trombosis sanguínea.

El sitio de escisión para la activación del factor de coagulación XI por el factor de coagulación XIIa es un enlace peptídico interno entre Arg-369 e Ile-370 en cada cadena polipeptídica [Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. Biochemistry 25:2417-2424]. Cada cadena pesada del factor de coagulación XIa (369 aminoácidos) contiene cuatro repeticiones en tándem de 90-91 aminoácidos llamados dominios apple (denominados A1-A4), además de un péptido corto de conexión [Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. Biochemistry 25:2417-2424; Sun MF, Zhao M, Gailani D. (1999) Identification of amino acids in the factor XI apple 3 domain required for activation of factor IX. J Biol Chem.274:36373-36378]. Las cadenas ligeras del factor de coagulación XIa (cada una de 238 aminoácidos) contienen la porción catalítica de la enzima con secuencias que son típicas de la familia de la tripsina de las serina proteasas [Fujikawa K, Chung DW, Hendrickson LE, Davie EW. (1986) Amino acid sequence of human factor XI, a blood coagulation factor with four tandem repeats that are highly homologous with plasma prekallikrein. Biochemistry 25:2417-2424]. El factor XIa activado desencadena la fase media de la vía intrínseca de la coagulación de la sangre mediante la activación del factor IX.

#### Variantes conservadoras de aminoácidos

5

10

15

40

50

55

60

- 20 Se pueden obtener variantes polipeptídicas que conservan la estructura molecular total de una secuencia de péptidos del anticuerpo descrita en el presente documento. Dadas las propiedades de los aminoácidos individuales, algunas sustituciones racionales serán reconocidas por los expertos en la técnica. Se pueden realizar sustituciones de aminoácidos, es decir, "sustituciones conservadoras", por ejemplo, sobre la base de similitud de polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofilicidad y/o la naturaleza anfipática de los residuos involucrados.
- 25 Por ejemplo, (a) aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina; (b) aminoácidos neutros polares incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina; (c) aminoácidos con carga positiva (básicos) incluyen los aminoácidos arginina. lisina e histidina; y (d) aminoácidos con carga negativa (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico. Las sustituciones normalmente se pueden realizar dentro de los grupos (a)-(d). Además, la glicina y la prolina se pueden sustituir entre sí sobre la base de su capacidad para romper hélices a. Del mismo modo, ciertos aminoácidos, tales 30 como alanina, cisteína, leucina, metionina, ácido glutámico, glutamina, histidina y lisina, se encuentran más comúnmente en las hélices α, mientras que valina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano y treonina se encuentran más comúnmente en láminas plegadas β. Glicina, serina, ácido aspártico, asparagina y prolina se encuentran comúnmente en los giros. Algunas sustituciones preferentes pueden realizarse entre los siguientes grupos: (i) S y T, (ii) P y G, y (iii) A, V, L e I. Dado el código genético conocido, y las técnicas de ADN recombinantes 35 y sintéticas, el científico experto puede construir fácilmente ADN que codifican las variantes de aminoácidos conservadoras.
  - Como se usa en este documento, "identidad de secuencia" entre dos secuencias de polipéptidos, indica el porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre las secuencias. "Homología de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que es idéntico o que representa sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las secuencias de polipéptidos preferentes de la invención tienen una identidad de secuencia en las regiones CDR de al menos 60 %, con más preferencia, al menos 70 % u 80 %, todavía con más preferencia al menos 90 % y de máxima preferencia al menos 95 %. Los anticuerpos preferentes también tienen una homología de secuencia en las regiones CDR de al menos 80 %, con más preferencia 90 % y de máxima preferencia 95 %.

### 45 Moléculas de ADN de la invención

La presente invención también se refiere a las moléculas de ADN que codifican un anticuerpo de la invención. Estas secuencias incluyen, pero sin limitación, las moléculas de ADN expuestas en las SEQ ID NO 1 a 18.

Las moléculas de ADN de la invención no se limitan a las secuencias descritas en el presente documento, sino que también incluven sus variantes. Las variantes de ADN dentro de la invención se pueden describir por referencia a sus propiedades físicas en la hibridación. Los profesionales expertos reconocerán que el ADN se puede utilizar para identificar su complemento y, ya que el ADN es bicatenario, su equivalente u homólogo, usando técnicas de hibridación de ácidos nucleicos. También se reconocerá que puede producirse hibridación con menos de 100 % de complementariedad. Sin embargo, debido a la elección apropiada de las condiciones, las técnicas de hibridación se pueden utilizar para diferenciar entre secuencias de ADN sobre la base de su relación estructural con una sonda en particular. Para una orientación con respecto a estas condiciones véase Sambrook y col, 1989 [Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Estados Unidos)] y Ausubel y col., 1995 [Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A. y Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. Nueva York: John Wiley and Sons]. La semejanza estructural entre dos secuencias polinucleotídicas se puede expresar como una función de la "rigurosidad" de las condiciones en las que las dos secuencias se hibridarán entre sí. Como se usa en el presente documento, el término "rigurosidad" se refiere al grado en que las condiciones no favorecen la hibridación. Las condiciones rigurosas desfavorecen fuertemente la hibridación, y solo las moléculas más estructuralmente relacionadas se hibridarán entre sí en tales condiciones. Por el contrario, las condiciones no rigurosas favorecen la hibridación de moléculas que muestran un menor grado de relación estructural. La rigurosidad de hibridación, por lo tanto, se correlaciona directamente con las relaciones estructurales de dos secuencias de ácidos nucleicos. Las siguientes relaciones son útiles en la correlación de la hibridación y la relación (donde  $T_m$  es la temperatura de fusión de un dúplex de ácido nucleico):

a.  $T_m = 69.3 + 0.41 (G+C)\%$ 

5

b. La  $T_m$  de un ADN dúplex disminuye en 1 °C con cada aumento del 1 % en el número de pares de bases desapareadas.

c.  $(T_m)_{\mu 2}$  -  $(T_m)_{\mu 1}$  = 18,5  $\log_{10}\mu 2/\mu 1$ 

donde µ1 y µ2 son las fuerzas iónicas de dos soluciones.

- La rigurosidad de hibridación es una función de muchos factores, que incluyen la concentración de ADN total, fuerza iónica, temperatura, tamaño de la sonda y la presencia de agentes que rompen el enlace de hidrógeno. Los factores que promueven la hibridación incluyen altas concentraciones de ADN, fuerzas iónicas altas, bajas temperaturas, tamaño de la sonda más largo y ausencia de agentes que alteran el enlace de hidrógeno. La hibridación generalmente se realiza en dos fases: la fase de "unión" y la fase de "lavado".
- En primer lugar, en la fase de unión, la sonda se une a la diana en condiciones que favorecen la hibridación. La 15 rigurosidad se controla normalmente en esta etapa mediante la alteración de la temperatura. Para rigurosidad alta, la temperatura es usualmente entre 65 °C y 70 °C, a menos que se usen sondas de oligonucleótidos cortas (<20 nt). Una solución de hibridación representativa comprende SSC 6x, SDS 0,5 %, solución de Denhardt 5x y 100 µg de ADN portador no específico [véase 15]. Por supuesto, se conocen muchas condiciones de tampón diferentes, sin 20 embargo, funcionalmente equivalentes. Cuando el grado de relación es menor, se puede elegir una temperatura más baja. Las temperaturas de unión de baja rigurosidad son entre aproximadamente 25 °C y 40 °C. La rigurosidad média es entre al menos aproximadamente 40 °C y menos de aproximadamente 65 °C. La rigurosidad alta es al menos aproximadamente 65 °C. En segundo lugar, el exceso de sonda se retira por lavado. En esta fase es en la que se aplican habitualmente las condiciones más rigurosas. Por lo tanto, esta etapa de "lavado" es la más 25 importante en la determinación de relación a través de la hibridación. Las soluciones de lavado contienen normalmente concentraciones menores de sal. Un ejemplo de la solución de rigurosidad media contiene 2X SSC y SDS 0,1 %. Una solución de lavado de alta rigurosidad contiene el equivalente (en fuerza iónica) de menos de aproximadamente 0,2 X SSC, contieniendo una solución rigurosa preferente aproximadamente 0,1X SSC. Las temperaturas asociadas con diferentes rigurosidades son las mismas que se describieron anteriormente para la 30 "unión". La solución de lavado normalmente también se reemplaza varias veces durante el lavado. Por ejemplo, las condiciones de lavado de alta rigurosidad típicas comprenden lavar dos veces durante 30 minutos a 55 °C y tres veces durante 15 minutos a 60 °C.
- Por consiguiente, el objetivo de la presente invención es una secuencia de ácidos nucleicos aislada que codifica el anticuerpo y/o fragmentos de unión al antígeno de la presente invención. Otra realización de la presente invención es la ya mencionada secuencia de ácidos nucleicos aislada, que codifica los anticuerpos de la presente invención. En consecuencia, la presente invención incluye moléculas de ácido nucleico que se hibridan con las moléculas expuestas en condiciones de alta rigurosidad de unión y de lavado, donde dichas moléculas de ácidos nucleicos codifican un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tienen las propiedades descritas en el presente documento. Son moléculas preferentes (desde un punto de vista de ARNm) las que tienen al menos 75 % u 80 % (con preferencia al menos 85 %, con más preferencia al menos 90 % y con máxima preferencia al menos 95 %) identidad de secuencia con una de las moléculas de ADN descritas en el presente documento. Los códigos de ADN para moléculas que reducen y/o inhiben la conversión del factor de coagulación XI en su forma activa factor XIa y/o bloquean la actividad catalítica del factor de coagulación XIa directamente.

#### Construcciones y expresión de ADN recombinante

- La presente invención además proporciona construcciones de ADN recombinante que comprenden una o más de las secuencias de nucleótidos de la presente invención. Las construcciones recombinantes de la presente invención se usan en relación con un vector, tal como un plásmido, fagémido, fago o vector vírico, en que se inserta una molécula de ADN que codifica un anticuerpo de la invención.
- El den codificado se puede producir mediante técnicas descritas en Sambrook y col., 1989, y Ausubel y col., 1989. 50 [Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA; Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A., y Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. Nueva York: John Wiley and Sons]. Como alternativa, las secuencias de ADN se pueden sintetizar químicamente utilizando, por ejemplo, sintetizadores. Véase, por ejemplo, las técnicas descritas en OLIGONUCLEOTIDE SYNTHESIS [Gait, M.J. (1984) "An introduction 55 to modern methods of ADN Synthesis" en Oligonucleotide Synthesis a Practical Approach. Ed. M.J. Gait, IRL Press Oxford Reino Unido]. El experto en la materia es capaz de fusionar ADN que codifica los dominios variables con fragmentos de genes que codifican regiones constantes de diferentes isotipos de IgG humanos o derivados de los mismos, ya sea mutados o no mutados. El experto es capaz de aplicar la tecnología del ADN recombinante con el fin de fusionar ambos dominios variables en un formato de cadena única usando engarces tales como una extensión de 60 quince aminoácidos que contiene tres veces glicina-glicina-glicina-glicina-serina. Las construcciones recombinantes de la invención se componen de vectores de expresión que son capaces de expresar el ARN y/o los productos de proteína del ADN codificado. El vector también puede comprender secuencias reguladoras, que incluyen un

promotor unido operativamente a la fase abierta de lectura (ORF). El vector también puede comprender una secuencia del marcador seleccionable. La iniciación específica y las señales secretoras bacterianas también pueden ser necesarias para la traducción eficiente de secuencias codificantes de genes diana insertados.

La presente invención proporciona además células huésped que contienen al menos uno de los ADN de la presente invención. La célula huésped puede ser prácticamente cualquier célula para la cual están disponibles los vectores de expresión. Puede ser, por ejemplo, una célula eucariota huésped superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana. La introducción de las construcciones recombinantes en la célula huésped puede efectuarse mediante la transfección con fosfato de calcio, DEAE, transfección mediada por dextrano, electroporación o infección por fago.

#### Expresión bacteriana

5

10

15

20

25

30

50

55

60

Los vectores de expresión útiles para uso bacteriano se construyen mediante la inserción de una secuencia de ADN estructural que codifica una proteína deseada junto con la iniciación de la traducción adecuada y señales de terminación en fase de lectura operativa con un promotor funcional. El vector comprenderá uno o más marcadores seleccionables fenotípicos y un origen de replicación para asegurar el mantenimiento del vector y, si se desea, para proporcionar la amplificación dentro del huésped. Los huéspedes procarióticos adecuados para la transformación incluyen E. coli, Bacillus subtilis, Salmonella typhimurium y diversas especies dentro de los géneros Pseudomonas, Streptomyces y Staphylococcus.

Los vectores bacterianos pueden estar, por ejemplo, basados en bacteriófago, plásmido o fagémido. Estos vectores pueden contener un marcador seleccionable y un origen bacteriano de replicación procedente de plásmidos disponibles en el mercado que normalmente contienen elementos del vector de clonación bien conocido pBR322 (ATCC 37017). Después de la transformación de una cepa huésped adecuada y el crecimiento de la cepa huésped hasta una densidad celular apropiada, el promotor seleccionado es desreprimido/inducido por medios apropiados (por ejemplo, cambio de temperatura o inducción química) y las células se cultivan durante un periodo adicional. Las células normalmente se recolectan por centrifugación, se rompen por medios físicos o químicos, y el extracto en bruto resultante se retiene para la purificación adicional.

En los sistemas bacterianos, se pueden seleccionar varios vectores de expresión de modo ventajoso dependiendo del uso pretendido para la proteína que se expresa. Por ejemplo, cuando se va a producir una gran cantidad de dicha proteína, para la generación de anticuerpos o explorar bibliotecas de péptidos, por ejemplo, pueden ser convenientes vectores que dirijan la expresión de altos niveles de productos de proteína de fusión que se purifican fácilmente.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es un vector de expresión que comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica los nuevos anticuerpos de la presente invención.

#### Expresión en mamíferos y purificación de la proteína

Las secuencias reguladoras preferentes para la expresión en células huésped de mamífero incluyen elementos víricos que dirigen altos niveles de expresión de la proteína en células de mamífero, tales como promotores y/o potenciadores procedentes de citomegalovirus (CMV) (tales como el promotor/potenciador de CMV), virus de simio 40 (SV40) (tal como el promotor/potenciador de SV40), adenovirus, (por ejemplo, el promotor tardío mayor de adenovirus (AdMLP)) y polioma. Para una descripción adicional de los elementos regulatorios víricos, y secuencias de los mismos [véase documento U.S. 5.168.062 por Stinski; U.S. 4.510.245 por Bell y col.; U.S. 4.968.615 por Schaffner y col.]. Los vectores de expresión recombinantes también pueden incluir orígenes de replicación y marcadores seleccionables [véase documento U.S. 4.510.245 por Bell y col.; documento U.S. 4.968.615 por Schaffner y col.; documento U.S. 4.399.216, por Axel y col.]. Los marcadores seleccionables adecuados incluyen los genes que confieren resistencia a fármacos tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula huésped en la que se ha introducido el vector. Por ejemplo, el gen de dihidrofolato reductasa (DHFR) confiere resistencia a metotrexato y el gen neo confiere resistencia a G418.

La transfección del vector de expresión en una célula huésped se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales tales como la electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección de DEAE-dextrano.

Células huésped de mamífero adecuadas para la expresión de los anticuerpos, porciones de unión al antígeno, o derivados de los mismos proporcionados en el presente documento incluyen células de ovario de hámster chino (células CHO) [incluyendo células CHO dhfr-, descritas en [documento U.S. 4.634.665 por Axel y col.] usadas con un marcador seleccionable de DHFR, por ejemplo, como se describe en [documento U.S. 5.179.017, por Axel y col.], células de mieloma NSO, células COS y células SP2. En algunas formas de realización, el vector de expresión está diseñado de manera tal que la proteína expresada se secreta en el medio de cultivo en el que se cultivan las células huésped. Los anticuerpos, porciones de unión al antígeno, o derivados de los mismos se pueden recuperar del medio de cultivo usando procedimientos de purificación de proteínas.

Los anticuerpos de la invención o un fragmento de unión al antígeno de los mismos se pueden recuperar y purificar a partir de cultivos de células recombinantes por procedimientos bien conocidos que incluyen, pero sin limitación, precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción ácida, cromatografía de Proteína A, cromatografía de Proteína G, o cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía de fosfo-celulosa, cromatografía de

interacción hidrófoba, cromatografía de afinidad, cromatografía de hidroxilapatita y cromatografía de lectina. La cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC") se puede emplear también para la purificación [véase Urlaub G, Chasin LA. (1980) Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate reductase activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 77:4216-4220; por ejemplo, capítulos 1, 4, 6, 8, 9, 10]. Los anticuerpos de la presente invención o fragmento de unión al antígeno de los mismos incluyen productos purificados naturalmente, productos de procedimientos sintéticos químicos, y productos producidos por técnicas recombinantes a partir de un huésped eucariota, que incluyen, por ejemplo, células de levadura, plantas superiores, insectos y mamíferos. Dependiendo del huésped empleado en un procedimiento de producción recombinante, el anticuerpo de la presente invención puede estar glicosilado o puede no estar glicosilado. Tales procedimientos se describen en muchos manuales de laboratorio convencionales [véase Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, USA); Ausubel, F. M., Brent, R., Kingston, R. E., Moore, D. D., Sedman, J. G., Smith, J. A. y Struhl, K. eds. (1995). Current Protocols in Molecular Biology. Nueva York: John Wiley and Sons, capítulos 10, 12, 13, 16, 18 y 20].] Por lo tanto un objetivo de la presente invención también son células huésped que comprenden el vector o una molécula de ácido nucleico, con lo cual la célula huésped puede ser una célula eucariota huésped superior, tal como una célula de mamífero, una célula huésped eucariota inferior, tal como una célula de levadura, y puede ser una célula procariota, tal como una célula bacteriana. Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para utilizar la célula huésped para producir un anticuerpo y fragmentos de unión al antígeno, que comprende cultivar la célula huésped en condiciones adecuadas y recuperar dicho anticuerpo.

Por lo tanto, otro objetivo de la presente invención es el anticuerpo 005-C04 producido con las células huésped de la presente invención y purificado al menos a 95 % de homogeneidad en peso.

#### **Afinidad**

5

10

15

25

30

35

 $K_D$  de "afinidad" o "afinidad de unión" a menudo se determinan por la medición de la constante de asociación en equilibrio (ka) y constante de disociación en equilibrio (kd) y el cálculo del cociente entre kd y ka ( $K_D$  = kd/ka). La expresión "inmunoespecífico" o "que se une específicamente" significa que el anticuerpo se une al factor de coagulación XI y/o su forma activada, el factor de coagulación XIa con una  $K_D$  de afinidad inferior o igual a  $10^{-6}$  M (afinidad monovalente). La expresión "alta afinidad" significa que la  $K_D$  con que el anticuerpo se une a al factor de coagulación XI y/o su forma activada, el factor de coagulación XIa con una  $K_D$  de afinidad inferior o igual a  $10^{-7}$  M (afinidad monovalente). El anticuerpo puede tener sustancialmente mayor afinidad por el antígeno diana en comparación con otras moléculas no relacionadas. El anticuerpo también puede tener sustancialmente mayor afinidad por el antígeno diana en comparación con homólogos, por ejemplo, al menos 1,5 veces, 2 veces, 5 veces,  $10^{-6}$  veces,  $10^{-6}$  veces,  $10^{-6}$  veces, o mayor afinidad relativa por el antígeno diana. Tales afinidades se pueden determinar fácilmente utilizando técnicas convencionales, tales como mediante diálisis de equilibrio; mediante el uso del instrumento BIAcore 2000, usando procedimientos generales descritos por el fabricante; por radioinmunoensayo usando antígeno diana radiomarcado, o por otro procedimiento conocido por los expertos en la técnica. Los datos de afinidad se pueden analizar, por ejemplo, por el procedimiento descrito en [Kaufman RJ, Sharp PA. (1982) Amplification and expression of sequences cotransfected with a modular dihydrofolate reductase complementary dna gene. J Mol Biol.159:601-621].

#### **Anticuerpos**

- Como se utiliza en el presente documento, la expresión "anticuerpos que bloquean el FXI de coagulación y/o su forma activada, el factor de coagulación XIa" tiene por objetivo referirse a un bloqueo de FXI y/o FXIa por los anticuerpos de la presente invención, lo que conduce a una inhibición parcial o completa de la actividad del factor de coagulación FXI y/o FXIa. Las secuencias de aminoácidos incluyen, sin limitación, las expuestas en las SEQ ID NO 19 a 36.
- 45 El término "anticuerpo" se utiliza en su sentido más amplio e incluye anticuerpos completamente ensamblados, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policionales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), fragmentos de anticuerpos que pueden unirse al antígeno (por ejemplo, Fab', F'(ab)2, Fv, anticuerpos de cadena sencilla, diacuerpos), los cuerpos de camello y los péptidos recombinantes que comprenden los anteriores, siempre y cuando muestren la actividad biológica deseada. Los anticuerpos pueden portar diferentes 50 dominios constantes (dominios Fc) en su cadena pesada, preferentemente procedentes de isotipos IgG1, IgG2 o IgG4 (véase posteriormente). Pueden introducirse mutaciones para la modificación de las funciones efectoras. Los restos de aminoácidos en el dominio Fc que desempeñan un papel dominante en las interacciones con la proteína de complemento C1q y los receptores Fc se han identificado, y se han descrito mutaciones que influyen en las funciones efectoras [para una revisión, véase Colligan, Current Protocols in Immunology, o Current Protocols in 55 Protein Science, John Wiley & Sons, NY, N.Y., (1997-2001)] En particular, la aglicosilación de IgG1 se puede lograr mediante la mutación de asparagina a alanina o asparagina a glutamina en la posición de aminoácido 297, que se ha indicado que anula la citotoxicidad mediada por células procedente de anticuerpos (ADCC) [Labrijn AF, Aalberse RC, Schuurman J. (2008) When binding is enough: nonactivating antibody formats. Curr Opin Immunol. 20:479-485]. La sustitución de lisina por alanina en la posición 322 conduce a la reducción de la ADCC y a la eliminación de la 60 citotoxicidad procedente de complemento (CDC), mientras que el reemplazo simultáneo de las dos leucinas en las posiciones 234 y 235 por alaninas conduce a la evitación de ADCC y CDC. [Sazinsky SL, Ott RG, Silver NW, Tidor B, Ravetch JV, Wittrup KD. (2008) Aglycosylated immunoglobulin G1 variants productively engage activating Fc

receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 105:20167-20172]. Con el fin de aplicar isotipos IgG4 como productos terapéuticos bivalentes in vivo que conservan su avidez, puede introducirse una modificación tal como el intercambio de serina a prolina en la "región de bisagra de núcleo" [Schuurman J, Van Ree R, Perdok GJ, Van Doorn HR, Tan KY, Aalberse RC. (1999) Normal human immunoglobulin G4 is bispecific: it has two different antigen-combining sites. Immunology. 97:693-698]. La tendencia de las moléculas de IgG2 humanas para formar dímeros covalentes heterogéneos puede ser evitada mediante el intercambio de una de las cisteínas en la posición 127, 232 y 233 por serina. [Simmons LC, Reilly D, Klimowski L, Raju TS, Meng G, Sims P, Hong K, Shields RL, Damico LA, Rancatore P, Yansura DG. (2002) Expression of full-length immunoglobulins in Escherichia coli: rapid and efficient production of aglycosylated antibodies. J Immunol Methods. 263:133-147]. Un formato alternativo con una función efectora reducida puede ser el formato IgG2m4, procedente de IgG2 que porta cuatro cambios de restos de aminoácidos específicos para IgG4. [Hezareh M, Hessell AJ, Jensen RC, van de Winkel JG, Parren PW. (2001). Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. J Virol. 75:12161-1218]. Los fragmentos de anticuerpos pueden ser producidos por técnicas de ADN recombinante o por escisión enzimática o química de anticuerpos intactos y se describen con más detalle a continuación. Los ejemplos no limitantes de anticuerpos monoclonales incluyen inmunoglobulinas murinas, quiméricas, humanizadas, humanas y Human Engineered™, anticuerpos, proteínas de fusión quiméricas que tienen secuencias procedentes de inmunoglobulinas, o muteínas o derivados de las mismas, cada uno de los cuales se describe más adelante. Se tienen en cuenta multímeros o agregados de moléculas intactas y/o fragmentos, incluyendo anticuerpos químicamente obtenidos.

10

15

30

35

40

45

50

55

60

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos entre sí excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, estando dirigidos contra un único sitio antigénico. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítopos), cada anticuerpo monoclonal está dirigido contra un único determinante en el antígeno. Además de su carácter específico, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque se sintetizan mediante el cultivo homogéneo, no contaminado por otras inmunoglobulinas con diferentes especificidades y características.

El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos, y no debe interpretarse que requiera la producción del anticuerpo mediante algún procedimiento en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para utilizar pueden prepararse mediante el procedimiento del hibridoma descrito primero por Kohler y col. [Allen MJ, Guo A, Martinez T, Han M, Flynn GC, Wypych J, Liu YD, Shen WD, Dillon TM, Vezina C, Balland A. (2009) Interchain disulfide bonding in human IgG2 antibodies probed by site-directed mutagenesis. Biochemistry. 48:3755-3766] o pueden obtenerse mediante procedimientos de ADN recombinante [véase An Z, Forrest G, Moore R, Cukan M, Haytko P, Huang L, Vitelli S, Zhao JZ, Lu P, Hua J, Gibson CR, Harvey BR, Montgomery D, Zaller D, Wang F, Strohl W. (2009) IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. MAbs. 1:572-579]. Los "anticuerpos monoclonales" también pueden ser recombinantes, quiméricos, humanizados, humanos, Human Engineered™, o fragmentos de anticuerpo, por ejemplo.

Una "inmunoglobulina" o "anticuerpo nativo" es una glicoproteína tetramérica. En una inmunoglobulina de origen natural, cada tetrámero está compuesto de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" (de aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (de aproximadamente 50-70 kDa). La porción amino-terminal de cada cadena incluye una región "variable" de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento del antígeno. La porción carboxilo-terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las inmunoglobulinas se pueden asignar a diferentes clases en función de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas. Las cadenas pesadas se clasifican como mu (μ), delta (Δ), gamma (γ), alfa (α) y épsilon (ε), y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. Varios de estos pueden subdividirse en subclases o isotipos, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgAI e IgA2. Los diferentes isotipos tienen diferentes funciones efectoras, por ejemplo, los isotipos IgG1 e IgG3 tienen a menudo una actividad de ADCC. Las cadenas humanas ligeras se clasifican como cadenas ligeras kappa (K) y lambda (λ). Dentro de las cadenas ligeras y pesadas, las regiones variables y constantes están unidas por una región "J" de aproximadamente 12 o más aminoácidos, incluyendo la cadena pesada también una región "D" de aproximadamente 10 más aminoácidos [véase en general Köhler G, Milstein C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 256:495-4971.

En virtud de ello, un "fragmento funcional" o "fragmento de anticuerpo de unión a antígeno" de un anticuerpo/inmunoglobulina se define como un fragmento de un anticuerpo/nmunoglobulina (por ejemplo, una región variable de una IgG) que conserva la región de unión a antígeno. Normalmente, una "región de unión a antígeno" de un anticuerpo se halla en una o más regiones hipervariables de un anticuerpo, es decir, las regiones CDR-1, -2 y/o -3; sin embargo, las regiones "marco conservadas" variables también pueden desempeñar un papel importante en la unión al antígeno, tal como proporcionando un armazón para las CDR. Es preferente que la "región de unión a antígeno" comprenda al menos los restos de aminoácidos 4 a 103 de la cadena ligera variable (VL) y de 5 a 109 de la cadena pesada variable (VH), más preferentemente, restos de aminoácidos 3 a 107 de VL y 4 a 111 de VH, y se

prefieren más particularmente las cadenas VL y VH completas [posiciones de los aminoácidos 1 a 109 de VL y de 1 a 113 de VH, mientras que se realiza numeración de las posiciones de aminoácidos según la base de datos de Kabat [Patente de los Estados Unidos N.º: 4.816.567]. Una clase preferente de inmunoglobulinas para ser utilizadas en la presente invención es IgG.

- El término "hipervariable" se refiere a los restos de aminoácidos de los dominios variables VH y VL de un anticuerpo o fragmento funcional que son responsables de la unión a antígeno. La región hipervariable comprende residuos de aminoácidos de una "región determinante de complementariedad" o CDR [es decir, restos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) y 88-97 (LCDR3) en el dominio variable de cadena ligera y 29-36 (HCDR1), 48-66 (HCDR2) y 93-102 (HCDR3) en el dominio variable de cadena pesada y/o los restos de un bucle hipervariable [es decir, los restos 26-32 (dentro de LCDR1), 50-52 (dentro de LCDR2) y 91-96 (dentro de LCDR3) en el dominio variable de la cadena ligera y 26-32 (dentro de HCDR1), 53-55 (dentro de HCDR2) y 96-101 (dentro de HCDR3) en el dominio variable de cadena pesada como se describe en [Fundamental Immunology, C. 7 (Paul, W., ed., 2.ª ed. Raven Press, N.Y.
- Los ejemplos no limitantes de fragmentos de anticuerpos incluyen Fab, Fab', F(ab')2, Fv, anticuerpo de dominio (dAb), fragmentos de regiones determinantes de complementariedad (CDR), anticuerpos de cadena única (scFv), 15 fragmentos de anticuerpos de cadena única, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, anticuerpos lineales [Johnson G, Wu TT. (2000) Kabat database and its applications: 30 years after the first variability plot. Nucleic Acids Res. 28:214-218]; anticuerpos recombinantes quelantes, tricuerpos o bicuerpos, intracuerpos, nanocuerpos, productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP), una proteína de fusión de inmunoglobulina de dominio de unión a antígeno, un anticuerpo camelizado, un anticuerpo que contiene VHH, o muteínas o derivados de ellos, y 20 polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir al polipéptido una unión a antígeno específica, tal como una secuencia de CDR, siempre y cuando el anticuerpo conserve la actividad biológica deseada, y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. [Chothia C, Lesk AM. (1987) Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. J 25 Mol Biol. 196:901-917; Zapata G, Ridgway JB, Mordenti J, Osaka G, Wong WL, Bennett GL, Carter P. (1995) Engineering linear F(ab')2 fragments for efficient production in Escherichia coli and enhanced antiproliferative activity. Protein Eng. 8:1057-1062]. Se entiende que un anticuerpo que no sea un anticuerpo "biespecífico" o "bifuncional" tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. El F(ab')2 o Fab pueden modificarse técnicamente para minimizar o eliminar por completo las interacciones de disulfuro intermoleculares que se producen entre los dominios CH1 y CL 30 La digestión con papaína de los anticuerpos produce dos fragmentos idénticos de unión a antígeno, llamados fragmentos "Fab", cada uno con un único sitio de unión al antígeno, y un fragmento "Fc" residual, cuyo nombre refleja su capacidad para cristalizar fácilmente. El tratamiento con pepsina produce un fragmento F(ab')2 que tiene dos fragmentos "Fv". Un fragmento "Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un reconocimiento de antígeno completo y el sitio de unión. Esta región consiste en un dímero de dominio variable de una cadena pesada y una cadena ligera en una asociación estrecha, no covalente. Es en esta configuración en la que las tres CDR de 35 cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie del dímero VH-VL. Colectivamente, las seis CDR confieren al anticuerpo una especificidad de unión a antígeno. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solamente tres CDR específicas para un antígeno)
- 40 Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena única" o "sFv" o "scFv" comprenden los dominios VH y VL de anticuerpo, en donde estos dominios están presentes en una única cadena polipeptídica.

tiene la capacidad de reconocer el antígeno y unirse a él.

- Es preferente que el polipéptido Fv comprenda además un engarce de polipéptido entre los dominios VH y VL que permite que el Fv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para una revisión de sFv véase [C. A. K Borrebaeck, editor (1995) Antibody Engineering (Breakthroughs in Molecular Biology), Oxford University Press].
- El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la cadena pesada. Los fragmentos Fab difieren de los fragmentos Fab' en la adición algunos restos en el extremo carboxilo terminal del dominio CH1 de cadena pesada que incluye una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. En el presente documento, Fab'-SH es la designación para Fab' en la que el resto o los restos de cisteína de los dominios constantes llevan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')2 se produjeron originalmente como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas bisagra entre ellos.
  - Restos de "marco conservado" o FR son los restos del dominio variable diferentes de los restos de la región hipervariable.
  - La expresión "región constante" se refiere a la porción de la molécula de anticuerpo que confiere funciones efectoras.
- Los términos "muteína" o "variante" pueden utilizarse indistintamente y se refieren a la secuencia de polipéptido de un anticuerpo que contiene al menos una sustitución, supresión o inserción de aminoácido en la región variable o en la parte equivalente a la región variable, con la condición de que la muteína o variante conserve la afinidad de unión o la actividad biológica deseadas.

Las muteínas pueden ser sustancialmente homólogas o sustancialmente idénticas al anticuerpo precursor.

El término "derivado" se refiere a anticuerpos modificados covalentemente mediante técnicas tales como la ubiquitinación, conjugación con agentes terapéuticos o de diagnóstico, marcaje (por ejemplo, con radionúclidos o con diversas enzimas), fijación del polímero covalente tal como pegilación (derivatización con polietilenglicol) e inserción o sustitución por síntesis química de aminoácidos no naturales.

5 Por la presente un anticuerpo "humano" o fragmento de anticuerpo humano funcional se define como uno que no es quimérico ni "humanizado" y que no procede (ni totalmente ni parcialmente) de una especie no humana. Un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo funcional puede obtenerse de un ser humano o puede ser un anticuerpo humano sintético. En el presente documento, se define que un "anticuerpo humano sintético" es un anticuerpo que tiene una secuencia procedente, en su totalidad o en parte, por ordenador de las secuencias 10 sintéticas que se basan en el análisis de secuencias de anticuerpos humanos conocidos. El diseño por ordenador de una secuencia de anticuerpo humano o fragmento de la misma se pueden realizar, por ejemplo, mediante el análisis de una base de datos de secuencias de anticuerpo humano o de fragmentos de anticuerpos y la concepción de una secuencia de polipéptidos mediante la utilización de los datos obtenidos de la misma. Otro ejemplo de un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo funcional es uno que está codificado por un ácido nucleico aislado de una biblioteca de secuencias de anticuerpos de origen humano (es decir, estando tal biblioteca basada en anticuerpos 15 tomados de una fuente natural humana). Los ejemplos de anticuerpos humanos incluyen anticuerpos basados en n-CoDeR descritos en [Kontermann R. y Duebel S., editores (2001) Antibody Engineering (Springer Laboratory Manual), Springer Verlag; Pluckthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg y Moore eds., Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994); Carlsson R, Söderlind E. (2001) n-CoDeR concept: unique 20 types of antibodies for diagnostic use and therapy. Expert Rev Mol Diagn. 1:102-108].

En el presente documento, se define que un "anticuerpo humanizado" o fragmento de anticuerpo humanizado funcional es uno que es (I) procedente de una fuente no humana (por ejemplo, un ratón transgénico que porta un sistema inmunitario heterólogo), anticuerpo que se basa en una secuencia de la línea germinal humana; o: (II) injertado con CDR, en donde las CDR del dominio variable son de un origen no humano, mientras que uno o más marcos conservados del dominio variable son de origen humano y el dominio constante (si lo hay) es de origen humano.

25

30

35

40

45

50

55

60

La expresión "anticuerpo quimérico", como se la utiliza en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que contiene una secuencia procedete de dos anticuerpos diferentes que típicamente se originan de diferentes especies. Más típicamente, los anticuerpos quiméricos comprenden fragmentos de anticuerpos humanos y murinos, por lo general regiones humanas constantes y murinas variables.

Un anticuerpo de la invención puede proceder de una biblioteca de genes de anticuerpos recombinantes. El desarrollo de tecnologías para hacer repertorios de genes de anticuerpos humanos recombinantes, y la presentación de los fragmentos de anticuerpos codificados en la superficie de bacteriófagos filamentosos, ha proporcionado un medio recombinante para preparar directamente y seleccionar anticuerpos humanos, que también se pueden aplicar a anticuerpos humanizados, quiméricos, murinos o de muteína. Los anticuerpos producidos por la tecnología de fagos se producen como fragmentos de unión a antígeno - habitualmente fragmentos Fv o Fab - en bacterias y por lo tanto carecen de funciones efectoras. Las funciones efectoras pueden ser introducidas por una de dos estrategias: los fragmentos pueden ser modificarse técnicamente ya sea en anticuerpos completos para la expresión en células de mamífero, o en fragmentos de anticuerpos biespecíficos con un segundo sitio de unión capaz de desencadenar una función efectora. Típicamente, el fragmento Fd (VH-CH1) y la cadena ligera (VL-CL) de anticuerpos son clonados por separado por PCR y se recombinan aleatoriamente en bibliotecas combinatorias de presentación de fagos, que a continuación se pueden seleccionar para la unión a un antígeno particular. Los fragmentos Fab se expresan en la superficie del fago, es decir, físicamente ligados a los genes que los codifican. Por lo tanto, la selección de Fab por la unión al antígeno co-selecciona las secuencias de codificación de Fab, que pueden ser amplificadas posteriormente. Mediante varios ciclos de unión al antígeno y de reamplificación, un procedimiento denominado "selección (panning)", se enriquecen y finalmente se aíslan Fab específicos para el antígeno.

Se ha descrito una diversidad de procedimientos para obtener anticuerpos humanos a partir de bibliotecas de presentación de fagos. Estas bibliotecas se pueden construir en un único armazón maestro, en el que se permite que diversas CDR formadas in vivo (es decir. de origen humano) se recombinen como se describe en: [patente de los Estados Unidos N.º: 6.989.250; patente de los Estados Unidos N.º: 4.816.567]. Como alternativa, por ejemplo, dicha biblioteca de anticuerpos puede estar basada en secuencias de aminoácidos que han sido diseñadas por ordenador y codificadas mediante ácidos nucleicos que se crearon sintéticamente. El diseño por ordenador de una secuencia de anticuerpo se lleva a cabo, por ejemplo, mediante el análisis de una base de datos de secuencias humanas y la elaboración de una secuencia de polipéptidos para lo cual se utilizan los datos obtenidos a partir de ella. Se describen procedimientos para el diseño y la obtención de secuencias creadas por ordenador; por ejemplo, véase [Carlsson R, Söderlind E. (2001) n-CoDeR concept: unique types of antibodies for diagnostic use and therapy. Expert Rev Mol Diagn. 1:102-108; Patente de los documento de los EE.UU. Nº: 6.989.250; Knappik A, Ge L, Honegger A, Pack P, Fischer M, Wellnhofer G, Hoess A, Wölle J, Plückthun A, Virnekäs B. (2000) Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. J Mol Biol. 296:57-86]. Para una revisión de técnicas para la presentación en fagos, véase [Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S, Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) Highthroughput generation and engineering of recombinant human antibodies. J Immunol Methods. 254:67-84].

Como alternativa, un anticuerpo de la presente invención puede provenir de animales. Un anticuerpo de este tipo puede ser humanizado o de diseño humano tal como se resume en: [Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S, Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. J Immunol Methods. 254:67-84]; dicho anticuerpo puede venir de animales transgénicos [véase Krebs B, Rauchenberger R, Reiffert S, Rothe C, Tesar M, Thomassen E, Cao M, Dreier T, Fischer D, Höss A, Inge L, Knappik A, Marget M, Pack P, Meng XQ, Schier R, Söhlemann P, Winter J, Wölle J, Kretzschmar T. (2001) High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. J. Immunol Methods. 254:67-84].

Como se utiliza en el presente documento, diferentes "formas" de antígeno, por ejemplo, el factor de coagulación XI y/o el factor de coagulación XIa, se definen por lo tanto como diferentes moléculas de proteína resultantes de diferentes modificaciones traduccionales y postraduccionales, tales como, sin limitación, las diferencias en el corte y empalme del transcrito FXI primario, las diferencias en glicosilación y las diferencias en escisión proteolítica postraduccional.

Como se usa en el presente documento, el término "epítopo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unión específica a una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T. Los determinantes epitópicos consisten habitualmente en agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de azúcares, y habitualmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Se dice que dos anticuerpos "se unen al mismo epítopo" si un anticuerpo demuestra competir con el segundo anticuerpo en un ensayo de unión competitiva, mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, y si preferentemente todos los aminoácidos del epítopo se unen con los dos anticuerpos.

La expresión "anticuerpos madurados" o "fragmentos madurados de unión a antígeno" tales como variantes Fab madurados incluye derivados de un anticuerpo o de un fragmento de anticuerpo que presenta una unión más fuerte y/o mejorada, es decir unión con una afinidad aumentada - a un antígeno dado como FXI. La maduración es el proceso de identificar un pequeño número de mutaciones dentro de las seis CDR de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que conduce a este aumento de la afinidad. El proceso de maduración es la combinación de procedimientos de biología molecular para la introducción de mutaciones en el anticuerpo y la exploración para la identificación de los ligantes mejorados.

#### Composición farmacéutica y administración

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que pueden comprender anticuerpos de FXI/FXIa, solos o en combinación con al menos otro agente, tales como un compuesto estabilizante, que puede administrarse en cualquier vehículo farmacéutico estéril, biocompatible, incluyendo, sin limitación, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa y agua. Cualquiera de estas moléculas puede administrarse a un paciente solo, o en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas, en composiciones farmacéuticas en las que se la mezcla con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En una realización de la presente invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable es farmacéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere a la administración de composiciones farmacéuticas. Dicha administración se lleva a cabo parenteralmente. Los procedimientos del suministro parenteral incluyen la administración tópica, intraarterial (directamente al tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina o intranasal. Además de los principios activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y agentes adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Más datos sobre las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de compuestos activos. Para la inyección, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina tamponada fisiológicamente. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la

Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Para la administración tópica o nasal, en la formulación se utilizan agentes de penetración apropiados para la barrera particular para ser permeada. Tales agentes penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

La administración parenteral también comprende procedimientos de administración parenteral, que también incluyen la administración intraarterial, intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal e intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intrauterina, vaginal o intranasal.

#### Kits

5

10

15

30

35

40

45

50

La invención se refiere además a paquetes y kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones anteriormente mencionadas de la invención. Asociado con dicho o dichos recipientes puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta del producto para la administración humana.

En otra realización, los kits pueden contener secuencias de ADN que codifican los anticuerpos de la invención. Es preferente que las secuencias de ADN que codifican estos anticuerpos estén provistas en un plásmido adecuado para la transfección en y la expresión por una célula huésped. El plásmido puede contener un promotor (con frecuencia un promotor inducible) para regular la expresión del ADN en la célula huésped. El plásmido también puede contener sitios de restricción apropiados para facilitar la inserción de otras secuencias de ADN en el plásmido para producir diversos anticuerpos. Los plásmidos pueden contener también numerosos otros elementos para facilitar la clonación y la expresión de las proteínas codificadas. Tales elementos son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, marcadores seleccionables, codones de iniciación, codones de terminación, y similares.

#### Fabricación y almacenamiento

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar de una manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapado o liofilización.

La composición farmacéutica puede proveerse como un polvo liofilizado en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1 %-2 %, manitol al 2 %-7 %, en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con tampón antes de su uso. Después de haber preparado composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo aceptable, se las puede colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o antifactor de coagulación XIa, dicho etiquetado incluiría cantidad, frecuencia y procedimiento de administración.

#### CI50/CE50

Según la FDA, CI50 representa la concentración de un compuesto que se requiere para una inhibición del 50 % de un proceso biológico dado. Los anticuerpos de la presente invención presentan valores de CI50 de 100  $\mu$ M, preferentemente 1  $\mu$ M, más preferentemente 0,1  $\mu$ M, más preferentemente 0,001  $\mu$ M, más preferentemente 0,0001  $\mu$ M.

#### Dosis terapéuticamente eficaz

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir el objetivo previsto, es decir, el tratamiento de un estado de enfermedad particular caracterizada por el factor de coagulación XI y/o el factor de coagulación XIa. La determinación de una dosis eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad de proteína o de sus anticuerpos, antagonistas, o inhibidores alivian los síntomas o la afección. La eficacia terapéutica y la toxicidad de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población) y DL<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico, y puede expresarse como la relación DE<sub>50</sub>/DL<sub>50</sub>. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que presentan índices terapéuticos grandes. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y de estudios en animales se usan para formular un intervalo de dosificación para uso humano. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la DE<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación varía dentro de este intervalo en función de la forma de dosificación empleada, sensibilidad del paciente, y la vía de administración.

La dosificación exacta es elegida por el médico individual en vista del paciente para tratar. La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del resto activo o para mantener el efecto deseado. Los factores adicionales que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad de la patología, la edad, el peso y el sexo del paciente; dieta, tiempo y frecuencia de administración, combinación ocombinaciones de fármacos, las sensibilidades a reacción y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada podrían administrarse cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas o una vez dentro de un mes, dependiendo de la semivida y la tasa de eliminación de la formulación particular.

Cantidades de dosificación normales pueden variar de 0,1 a 100.000 microgramos, hasta una dosis total de aproximadamente 2 g, dependiendo de la vía de administración. En la bibliografía se proporciona una orientación en cuanto a dosificaciones y procedimientos particulares para la entrega. [véase la patente de los Estados Unidos N.º: 6.300.064]. Los expertos en la técnica emplearán diferentes formulaciones para los polinucleótidos que para las

proteínas o sus inhibidores. De forma similar, la entrega de polinucleótidos o polipéptidos será específica para células, condiciones, localizaciones, etc., particulares. Las actividades específicas preferentes para un anticuerpo radiomarcado pueden variar de 0,1 a 10 mCi/mg de proteína [WO08/022295, US 4.657.760; US 5.206.344; US 5.225.212; Riva P, Franceschi G, Frattarelli M, Lazzari S, Riva N, Giuliani G, Casi M, Sarti G, Guiducci G, Giorgetti G, Gentile R, Santimaria M, Jermann E, Maeke HR. (1999) Loco-regional radioimmunotherapy of high-grade malignant gliomas using specific monoclonal antibodies labeled with 90Y: a phase I study. Clin Cancer Res. 5(10 Supl):3275s-3280s].

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la invención mediante referencia a realizaciones específicas. Estas ejemplificaciones, aunque ilustran determinados aspectos específicos de la invención, no representan las limitaciones ni limitan el alcance de la invención desvelada.

Todos los ejemplos se llevaron a cabo mediante técnicas convencionales, que son bien conocidas y rutinarias para los expertos en la técnica, excepto donde se describa lo contrario en detalle. Las técnicas de biología molecular rutinarias de los siguientes ejemplos se pueden llevar a cabo como se describe en manuales de laboratorio convencionales, tales como [Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Estados Unidos].

### Medición de la inhibición del factor de coagulación XI y/o factor de coagulación XIa en tampón.

Para determinar la inhibición del factor Xa de la sustancia enumerada anteriormente, se construye un sistema de ensayo biológico en el que la conversión de un sustrato de factor XIa se utiliza para la determinación de la actividad enzimática del factor XIa humano. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

#### Determinación de la actividad anticoagulante

10

15

20

25

30

35

55

La actividad anticoagulante de las sustancias de ensayo se determina *in vitro* en plasma humano y/o plasma de conejo y/o plasma de rata. Para este fin, se extrae sangre en una relación de mezclado de citrato de sodio/sangre de 1/9 usando una solución de citrato de sodio 0,11 molar como receptor. Inmediatamente después de haberse extraído la sangre, se la mezcla exhaustivamente y se centrifuga a aproximadamente 4000 g durante 15 minutos. El sobrenadante se retira por pipeteo.

El tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, prueba rápida) se determina en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el disolvente correspondiente, utilizando un kit de ensayo comercial (Neoplastin® de Roche (anteriormente Boehringer Mannheim) o Hemoliance® RecombiPlastin de Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incubaron con el plasma a 37 °C durante 3 minutos. La coagulación se inició después mediante la adición de tromboplastina, y se determina el momento en que se produce la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que efectuó una duplicación del tiempo de protrombina.

Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el disolvente correspondiente, utilizando un kit de ensayo comercial (reactivo de trombina de Roche). Los compuestos de ensayo se incuban con el plasma a 37 °C durante 3 minutos. Después se inicia la coagulación mediante la adición del reactivo de trombina, y se determina el momento en que tiene lugar la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del tiempo de trombina.

Se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en presencia de concentraciones variables de la sustancia de ensayo o el disolvente correspondiente, utilizando un kit de ensayo comercial (reactivo PTT de Roche). Los compuestos de ensayo se incuban con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín) a 37 °C durante 3 minutos. Después se inicia la coagulación mediante la adición de cloruro de calcio 25 mM, y se determina el momento en que se produce la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que efectúa una duplicación del TTPa. Las concentraciones de los anticuerpos de la presente invención conducen a una duplicación del aPTT a una concentración de 100 µM, preferentemente a una concentración de 1 µM, más preferentemente a una concentración de 0,01 µM, más preferentemente a una concentración de 0,001 µM, más preferentemente a una concentración de 0,0001 µM.

#### Uso terapéutico

Los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o anticuerpos antifactor de coagulación XIa de la invención pueden ser administrados a cualquier sujeto en el que la inhibición de la cascada de la coagulación y la inhibición de la agregación de las plaquetas y la inhibición de la trombosis sería beneficiosas.

Por lo tanto, los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o anticuerpos antifactor de coagulación XIa de la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad relacionada con la coagulación en seres humanos así como en animales.

La expresión "enfermedades tromboembólicas" abarca enfermedades como el infarto de miocardio (IM) o infarto

agudo de miocardio (IAM) con y sin elevación del ST en el ECG (STEMI y no STEMI), la angina de pecho estable, así como la angina de pecho inestable, la reoclusión y reestenosis después de una intervención coronaria como angioplastia o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), enfermedad oclusiva de arteria periférica (EOAP), embolia pulmonar (EP), trombosis venosa profunda (TVP) así como trombosis de la vena renal, ataque isquémico transitorio (AIT), ictus trombótico e ictus tromboembólico.

Estos anticuerpos también son útiles para el tratamiento y la prevención de tromboembola cardiogénico como isquemia cerebral, ictus apopléctico, así como tromboembolia sistémica, para el tratamiento de pacientes con latido cardíaco irregular o ritmo cardíaco anómalo, por ejemplo, para los pacientes con fibrilación auricular, para los pacientes con enfermedad cardíaca valvular o con válvulas cardíacas artificiales. Más adelante, estos anticuerpos podrían ser útiles en el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

10

15

20

35

45

60

Las complicaciones tromboembólicas pueden ser causadas por lesiones ateroscleróticas de la pared de los vasos, especialmente la alteración de la función endotelial, que puede conducir a oclusiones trombóticas agudas. La aterosclerosis es un trastorno multifactorial que depende de un gran número de factores de riesgo cardiovascular. Los estudios clínicos han mostrado que la profilaxis con anticoagulantes no influye de manera definitiva sobre la evolución de la enfermedad vascular arterial. El tratamiento dirigido de los factores de riesgo junto con una terapia antitrombótica es por lo tanto ventajoso. Los factores de riesgo para los trastornos vasculares coronarios, periféricos y cerebrales son, por ejemplo: los niveles de colesterol en suero elevados, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus. Los principios de la medicina preventiva se basan en la eliminación de estos factores de riesgo. Además de un cambio en el estilo de vida, también se incluyen medidas farmacológicas tales como, por ejemplo, la terapia antihipertensiva, medicamentos reductores de lípidos o profilaxis de la trombosis. Además, la combinación con agentes terapéuticos coronarios es adecuada para el tratamiento cuando exista una enfermedad cardíaca coronaria preexistente.

Intervienen complicaciones tromboembólicas en la anemia hemolítica microangiopática (AHMA), la circulación sanguínea extracorpórea como la hemodiálisis y la sustitución de la válvula aórtica.

- Además, los anticuerpos de la presente invención son útiles para el tratamiento o para la profilaxis de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), o como enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer (EA). Además, estos anticuerpos podrían ser útiles para el tratamiento del cáncer y la metástasis, microangiopatía trombótica (MAT), degeneración macular relacionada con la edad, retinopatías diabéticas, nefropatías diabéticas, así como otras enfermedades microvasculares
- 30 Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de complicaciones tromboembólicas después de la cirugía de pacientes con tumores o de pacientes con tumores sometidos a una quimioterapia y/o radioterapia.
  - Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de pacientes de diálisis, especialmente la prevención de la fístula de Cimino, de trombosis de shunt en la hemodiálisis. La hemodiálisis se puede realizar utilizando fístulas arteriovenosas nativas, injertos sintéticos en bucle, catéteres venosos centrales de gran calibre u otros dispositivos que consisten en superficies artificiales. La administración de anticuerpos de la presente invención impedirá la formación de coágulos dentro de la fístula (y la propagación de coágulo embolizado en las arterias pulmonares), tanto durante la diálisis como poco después.
- Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de pacientes sometidos a trombosis intracardíaca e intrapulmonar después de cirugías de derivación cardiopulmonar (por ejemplo, OMEC: oxigenación por membrana extracorpórea).
  - Subyacente a la necesidad de anticoagulación sistémica, y la estabilidad mecánica y la duración del dispositivo, son limitaciones importantes de los dispositivos de asistencia ventricular la elevada incidencia de acontecimientos tromboembólicos. Por lo tanto, los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de pacientes que reciben un dispositivo de asistencia ventricular izquierdo.
  - Existe una alta necesidad de anticoagulación en pacientes en diálisis sin aumentar el riesgo de acontecimientos hemorrágicos no deseados y en donde la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) y la fibrilación auricular (por ejemplo, enfermedad renal en fase terminal en pacientes en hemodiálisis) en esta población es elevada. Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de estos tipos de pacientes.
- Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de pacientes afectados con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Estos pacientes tienen un aumento del riesgo trombótico en comparación con la población general. La concentración del factor de coagulación FXI es significativamente más elevada en los pacientes con PTI en comparación con los controles y el aPTT es significativamente mayor en los pacientes con PTI.
- Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión pulmonar.
  - La expresión "hipertensión pulmonar" sigue las directrices definidas por la Organización Mundial de la Salud OMS (Clasificación Clínica de Hipertensión Pulmonar, Venecia 2003), por ejemplo, la hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar causada por la enfermedad del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxia, por coágulos de sangre, la constricción de la arteria, y otras enfermedades como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).
  - La expresión "hipertensión pulmonar" también incluye enfermedades como la hipertensión arterial pulmonar idiopática HAPI, la hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF), la hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA),

- que podría estar asociada a colagenosis, shunt vitia pulmonar sistémico congénito, infecciones por el VIH, o la administración de determinados fármacos en combinación con enfermedades como las enfermedades de la tiroides, enfermedad de almacenamiento de glucógeno (GSD), enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatía y/o trastornos mieloproliferativos.
- Los anticuerpos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades como la enfermedad pulmonar veno-oclusiva, la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), así como también la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

10

25

45

50

- La expresión "hipertensión pulmonar" también incluye enfermedades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), apnea del sueño, hiperventilación alveolar, mal de altura, así como displasia constitucional.
- Las enfermedades causadas por la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) pueden estar asociadas con obstrucción de la arteria pulmonar proximal y/o distal, o con embolia pulmonar no trombótica como cáncer, parásitos o contaminantes.
- Más adelante, los anticuerpos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión pulmonar causada por sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.
  - Además, los anticuerpos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la fibrosis pulmonar y/o hepática.
- Los anticuerpos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la septicemia, el síndrome inflamatorio sistémico (SRIS), la disfunción de órganos, síndrome de disfunción de órganos múltiple (SDOM), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), coagulación intravascular diseminada (CID).
  - El término "septicemia" define la aparición de una infección o del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS es inducido principalmente por infecciones, pero también puede tener lugar después de lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemia, pancreatitis, reanimación o condición de tumor. En el transcurso de una septicemia, la cascada de coagulación puede ser activada, un proceso denominado coagulación intravascular diseminada o, brevemente, CID. Esto puede conducir a la formación de microtrombos y a complicaciones
- Además, la septicemia o SRIS pueden conducir a la disfunción endotelial, que conduce a un aumento en la permeabilidad del vaso sanguíneo. En el transcurso de la septicemia o SRIS, puede tener lugar el fallo combinado de varios órganos, por ejemplo insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia pulmonar, insuficiencia del sistema cardiovascular.
  - Los organismos patógenos inductores de la septicemia o SRIS son bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, virus y/o patógenos eucariotas.
- CID y/o SRIS pueden producirse en línea con una septicemia, pero también pueden producirse debido a una operación, enfermedades tumorales, quemadura, u otros tipos de lesiones.
  - Durante la CID, tiene lugar una activación de la cascada de coagulación en la superficie de los vasos dañados u otros tipos de tejidos. Esto podría conducir a la formación de microtrombos, que por su parte conducen a la oclusión de vasos pequeños.
- En una realización, los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o los anticuerpos antifactor de coagulación XIa se utilizan en combinación con otros fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades ya mencionadas. A continuación, se enumeran ejemplos de combinaciones adecuadas, y por lo tanto se los menciona como preferentes:
  - Combinación con compuestos reductores de lípidos, especialmente inhibidores de 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa como Lovastatina (Mevacor; documento US 4.231.938), Simvastatina (Zocor; documento US 4.444.784), Pravastatina (Pravachol; documento US 4.346.227), Fluvastatina (Lescol; documento US 5.354.772) y Atorvastatina (Lipitor; documento US 5.273.995).
  - La combinación con compuestos adecuados para el tratamiento de enfermedades coronarias y/o compuestos que presentan actividades vasodilatadoras, especialmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como captopril, lisinopril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas del receptor de angiotensina II como Embusartan (documento US 5.863.930), losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y Temisarta, o antagonistas del receptor β-adrenérgico, como carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o la combinación con antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa 1 como prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina.
- La combinación con los diuréticos hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dibidralazina
  - La combinación con inhibidores de los canales de calcio como verapamilo y diltiazem, derivados de la dihidropiridina como Nifedipin (Adalat), Nitrendipin (Bayotensin), Isosorbid-5-mononitrato, Isosorbid-dinitrato y Glyceroltrinitrato.
- La combinación de compuestos que conducen a un incremento en la concentración del guanosina monofosfato cíclica (cGMP) como los estimuladores de la guanilatciclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433).

- La combinación con otros inhibidores de la cascada de coagulación como los activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos), así como compuestos que aumentan la trombólisis y/o fibrinólisis o inhibidores del activador de plasminógeno o inhibidores de los inhibidores de fibrinólisis activada por trombina (inhibidores de TAFI), como el activador del plasminógeno tisular (t-PA), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa.
- La combinación con anticoagulantes como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina y/o argatrobán.

Otras terapias de combinación son la co-administración de los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o los anticuerpos antifactor de coagulación XIa con una terapia antibiótica, productos terapéuticos antifúngicos y productos terapéuticos antivíricos.

- Adicionalmente, las combinaciones de los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o los anticuerpos antifactor de coagulación XIa
  - con vasopresores como norepinefrina, dopamina y vasopresina
  - terapias inotrópicas, por ejemplo dobutamina

5

20

25

30

- corticosteroides, tal como hidrocortisona o fludrocortisona
- 15 proteína C activada expresada de forma recombinante
  - productos de la sangre, como plasma congelado fresco, concentrados de eritrocitos y/o concentrados de trombocitos.

Otra realización de la presente invención es el uso de los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o anticuerpos antifactor de coagulación XIa como un anticoagulante para las sondas de sangre, conservaciones de sangre, otros productos de plasma o muestras biológicas, que contienen el factor de coagulación XI y/o factor de coagulación XIa. Estas muestras se caracterizan de tal manera que se ha añadido una concentración eficaz de los anticuerpos para evitar la coagulación *in vitro*. Los anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o anticuerpos antifactor de coagulación XIa de la presente invención también se pueden usar para la inhibición de la coagulación *ex vivo*, como la preparación de catéteres sanguíneos u otros aditivos o dispositivos medicinales, para el recubrimiento de superficies artificiales de aditivos, dispositivos u otras muestras biológicas utilizados tanto *in vivo* como *ex vivo*, que contienen el factor de coagulación XI y/o el factor de coagulación XIa.

#### Ejemplo 1: Identificación de anticuerpos

#### Herramientas utilizadas para las selecciones de fagos:

Las proteínas utilizadas para el aislamiento de anticuerpos humanos de la presente invención se obtuvieron de diferentes fuentes que se enumeran en la Tabla 1. Las proteínas fueron biotiniladas mediante un exceso de aproximadamente el doble de biotina-LC-NHS (Pierce; Cat N.º: 21347) según las instrucciones del fabricante y se desaló mediante columnas de desalación Zeba (Pierce; Cat. Nº: 89889).

Tabla.1: Lista de proteínas utilizadas en selecciones y exploración de fagos:

Proteína	Origen	Proveedor (Cat. N.º:)	
hFX	Humano	Haematologic Technologies Inc. (HCX-0050)	
hFXa	Humano	Haematologic Technologies Inc. (HCXA-0060)	
rbFX	Conejo	Interno	
rbFXa	Conejo	Interno	
hPrecalicreina	Humano	Enzyme Research Laboratories HPK 2640 AL	
hCalicreina	Humano	Enzyme Research Laboratories HPKA 1303	
Aprotinina	Bovino	Sigma (A1153)	

#### 35 Selecciones de fagos:

El aislamiento de anticuerpos humanos de la presente invención o de fragmentos de unión a antígeno de los mismos, se realizó mediante el empleo de la tecnología de presentación en fagos que emplea la biblioteca de anticuerpos Fab humano de DYAX FAB-310 (DYAX Corp., Cambridge, MA; descrito en Hoet y col, Nat. Biotech, 2005, 23:344-8), que es una biblioteca de Fab que combina diversidad natural y sintética. Las tablas 2 a 6 resumen

diferentes estrategias empleadas para seleccionar anticuerpos que abarcan múltiples epítopos.

**Tabla. 2: Estrategia de selección I:** antes de cada ciclo de selección se incluyó una etapa de agotamiento sobre calicreína biotinilada/pre-calicreína (500 nM).

Ciclo de selección:	Estrategia IA	Estrategia IB
1	hFXI biotinilado 500 nM	
2	hFXI biotinilado 200 nM	rbFXI biotinilado 200 nM
3	hFXI biotinilado 100 nM	rhFXI biotinilado 200 nM
4		rbFXI biotinilado 100 nM

Tabla 3: Estrategia de selección II: como se describe para Estrategia I, antes de cada ciclo de selección se incluyó una etapa de agotamiento sobre calicreína biotinilada/pre-calicreína (500 nM). Además se llevaron a cabo selecciones en presencia del complejo hFXIa (500 nM) / aprotinina (25 μM).

Ciclo de selección:	Estrategia IIA	Estrategia IIB
1	hFXI biotinilado 500 nM	
2 hFXI biotinilado 200 nM rbFXI biot		rbFXI biotinilado 200 nM
3	hFXI biotinilado 100 nM	rhFXI biotinilado 200 nM
4		rbFXI biotinilado 100 nM

**Tabla 4: Estrategia de selección III:** antes de cada ciclo de selección se incluyó una etapa de agotamiento sobre calicreína biotinilada/pre-calicreína (500 nM).

Ciclo de selección	Estrategia IIIA	Estrategia IIIB
1	hFXIa biotinilado 500 nM	
2	hFXIa biotinilado 200 nM	rbFXIa biotinilado 200 nM
3	hFXIa biotinilado 100 nM	rhFXIa biotinilado 200 nM
4		rbFXIa biotinilado 100 nM

**Tabla 5: Estrategia de selección IV:** Como se describió para la Estrategia III, antes de cada ciclo de selección se incluyó una etapa de agotamiento sobre calicreína biotinilada/precalicreína (500 nM). Además, se llevaron a cabo selecciones en presencia del complejo hFXIa (500 nM) / aprotinina (25 μM).

Ciclo de selección:	Estrategia IVA	Estrategia IVB
1 hFXIa biotinilado 500 nM		
2	hFXIa biotinilado 200 nM	rbFXIa biotinilado 200 nM
3	hFXIa biotinilado 100 nM	rhFXIa biotinilado 200 nM
4		rbFXIa biotinilado 100 nM

**Tabla 6: Estrategia de selección V:** antes de cada ciclo de selección se incluyeron etapas de agotamiento sobre calicreína biotinilada/ precalicreína (500 nM) y hFXI biotinilado (500 nM).

Ciclo de selección:	Estrategia V
1	hFXIa biotinilado 500 nM
2	hFXIa biotinilado 200 nM
3	hFXIa biotinilado 200 nM
4	hFXIa biotinilado 2100 nM

Los tampones convencionales utilizados en este ejemplo fueron:

10

15

1x PBS: de Sigma (D5652-50I)

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

PBST: 1x PBS complementado con Tween 20 al 0,05 % (Sigma, P7949)

Tampón de bloqueo: PBST complementado con BSA al 3 % (Sigma A4503)

Tampón de precipitación: PEG6000 al 20 % (Calbiochem, 528877) en NaCl 2,5 M

5 Tampón para selección de células: PBS complementado con FBS al 3 % (GIBCO, 10082) y NaN<sub>3</sub> al 0,01 % (Sigma, 71289)

El procedimiento general utilizado para la selección de la biblioteca ha sido descrito por Hoet *et al.* (Hoet RM, Cohen EH, Kent RB, Rookey K, Schoonbroodt S, Hogan S, Rem L, Frans N, Daukandt M, Pieters H, van Hegelsom R, Neer NC, Nastri HG, Rondon IJ, Leeds JA, Hufton SE, Huang L, Kashin I, Devlin M, Kuang G, Steukers M, Viswanathan M, Nixon AE, Sexton DJ, Hoogenboom HR, Ladner RC. (2005) Generation of high-affinity human antibodies by combining donor-derived and synthetic complementarity-determining-region diversity. Nat Biotechnol. 23:344-348). Brevemente, la biblioteca de anticuerpos Fab se precipita mediante la adición de 1/5 de volumen de tampón de precipitación seguido de una incubación sobre hielo durante 1 h y una etapa de centrifugación (1 hora a 5.500 rpm). La biblioteca precipitada se resuspendió posteriormente en 1 ml de tampón de bloqueo y se incubó a t.a. durante 30 min

Mientras tanto, se prepararon alícuotas de Dynabeads recubiertas con estreptavidina M280 (Invitrogen, 11206D) mediante el lavado 3 veces con PBST. Después de haber mezclado algunas alícuotas con calicreína biotinilada/precalicreína (500 nM) o hFXI biotinilada (500 nM), mientras que el restante se mezcló con la proteína biotinilada diana como se indica en las Tablas 2 a 6. Las mezclas se incubaron durante una noche a 4 °C en un rotador de extremo a extremo y posteriormente se lavaron 5 veces en 1 ml de PBST. Las perlas revestidas fueron finalmente bloqueadas por resuspensión en 1 ml de tampón de bloqueo, distribuidas en alícuotas en 5 tubos seguido por la recogida de las perlas y retirada del sobrenadante.

Se realizaron 5 etapas de agotamiento secuenciales como se indica mediante la adición de la biblioteca bloqueada (descrita anteriormente) a Dynabeads bloqueadas revestidas con calicreína biotinilada/precalicreína (500 nM) o con hFXI biotinilado (500 nM) y se incubaron a t.a. durante 10 min con rotación. Después de la recogida de las perlas en una rejilla magnética, el material sobrenadante se retiró por centrifugación y se mezcló con Dynabeads bloqueadas revestidas con proteína diana. Después de 30 min de incubación en un rotador de extremo a extremo las muestras se lavaron 3 veces con tampón de bloqueo seguido de 9 veces un lavado con PBST. La mitad de las perlas resuspendidas que contienen fagos enriquecidos se utilizó entonces para infectar E. coli TG1 (de Stratagene) exponencialmente creciente para la preparación de nuevas reservas de fagos utilizadas en el siguiente ciclo de selección según las estrategias descritas en las Tablas 2 - 6. Dicho con más detalle, 6 ml de cultivo TG1 fueron infectados con 500 µl de suspensión de Dynabead/fagos durante 30 min a 37 °C sin agitación. Después de ello se tomaron alícuotas para la titulación de salida. El cultivo restante se centrifugó durante 15 min a 5.000 rpm y el sedimento resultante se resuspendió en 2 ml de 2xYT y se sembró en placas de agar (2xYT, 100 µg/ml de ampicilina, glucosa al 2 %). Después de la incubación durante una noche a 37 °C, las células se rasparon en 5 ml de 2xYT y se utilizaron para inocular un cultivo nuevo de 20 ml de 2xYT (100 µg/ml de Amp) a una DO600 de 0,05 y para la preparación de reservas de glicerol. El cultivo líquido nuevo se agitó durante aproximadamente 2 h a 37 °C hasta que se alcanzó una DO600 de 0,5 a 0,8, después se mezclaron 5 ml de cultivo con M13 fagos adyuvantes M123K07 (Invitogen 420311) con una multiplicidad de infección (MOI) de aproximadamente 20. Después de agitación lenta durante 30 min a 37 °C se añadieron 30 ml de 2xYT precalentado (100  $\mu$ g/ml de ampicilina, 20  $\mu$ g/ml de kanamicina, f.c.) y el cultivo se agitó durante una noche a 30 °C. A la mañana siguiente el sobrenadante se recogió por centrifugación a 6.000 rpm y se aclaró por filtración por medio de Šteriflip (0,22 μm; Milipore SCGP00525). Posteriormente, los fagos se precipitaron como se ha descrito anteriormente y se resuspendieron en 1 ml de tampón de bloqueo (o tampón para selección de células) para su uso en el siguiente ciclo de selección. Las alícuotas se utilizaron para la determinación del título de entrada.

#### Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA):

### ELISA de fagos:

Se analizaron grupos de fagos después de diferentes ciclos de selección para establecer el enriquecimiento de agente de unión específico por ELISA sobre proteínas diana biotiniladas. Brevemente, se sembraron alícuotas de las reservas de glicerol en placas 2xYT (100 mg/ml de ampicilina, glucosa al 1 %) durante una noche a 37 °C. Se recogieron colonias individuales en pocillos de la MTP que contenían 100 µl de medio (2xYT, 100 µg/ml de ampicilina, glucosa al 1%) y se agitaron durante una noche a 37 °C. Se realizó expresión de fagos mediante la adición de 10 µl de cultivo durante una noche a 190 µl de medio nuevo (2xYT complementado con 100 µg/ml de ampicilina) que contiene fago adyuvante M123K07 (Invitogen 420311) e incubando a 200 rpm y 37 °C en MTP de 96 pocillos hasta obtener un DO600 de aproximadamente 0,5.

Se revistieron placas de ELISA de 96 pocillos prerrevestidos con estreptavidina (Pierce, 15500) durante una noche a 4 °C con proteína diana biotinilada a 1 µg/ml. Al día siguiente se lavaron las placas 7 veces con PBST, se trataron con reactivo de bloqueo, y se lavaron de nuevo 3 veces con PBST. Mientras tanto, unos cultivos de fagos de una noche se mezclaron con 100 µl de tampón de bloqueo. Después de ello, se transfirieron 100 µl de los fagos

bloqueados por pocillo y se incubó durante 1 h a t.a. Después de lavar 7 veces con PBST, se añadió anticuerpo anti M13 acoplado a HRP (GE Healthcare, 27-9421-01; diluido 1:2500 en PBST), se incubó durante 1 h a t.a. y los pocillos se lavaron de nuevo 7 veces. La reacción de color se desarrolló mediante la adición de 100  $\mu$ l de TMB (Invitrogen, 2023) y se detuvo después de 5-15 minutos mediante la adición de 100  $\mu$ l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Merck, 1120801000). La reacción calorimétrica se registró a 450 nm en un lector de placas (Tecan).

5

Tabla 7: Tasas de éxito de grupos de diferentes estrategias en ELISA de Fab/Fago: los números se refieren al % de tasa de éxito sobre dianas humana/de conejo/ambos (reacción cruzada), respectivamente; n.a.: no aplicable.

	0	6/8	/53
>	0/0/0	13/23/9	65/0/23
IVB	0/0/0	10/13/10	86/90/73
IVA	0/0/0	35/3/0	n.a.
<b>B</b>	1/0/0	11/18/9	42/72/34
ΨIII	1/1/0	35/8/3	n.a.
BII	0/1/0	41/28/32	80/84/67
ΑII	6/5/4	80/30/31	n.a.
В	1/0/0	22/18/16	74/72/63
М	3/1/0	77/20/18	n.a.
	2º ciclo	3er ciclo	4º ciclo

#### Reclonación de sFab mediante retirada de GenIII- para exploración de sFab

Para la generación de fragmentos Fab solubles (sFab), el ADN de fagémido de los ciclos de selección 2, 3 y 4 se aisló y se digirió con enzimas de restricción Mlul (New England Biloabs, R0198L) según las instrucciones de los proveedores. Con el fin de eliminar el fragmento que contiene el gen III, se extrajo el vector en gel y se sometió a una operación de kill-cut con Ndel (New England Biolabs, R0111S). Después de la precipitación por EtOH, el fragmento resultante se volvió a ligar y las construcciones se transformaron en *E. coli* químicamente competentes Top10 utilizando procedimientos convencionales.

#### Ejemplo 2: anticuerpos antifactor de coagulación XI y/o anticuerpos antifactor de coagulación XIa

Los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno, y variantes de los anticuerpos y fragmentos de la invención se componen de una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada. Las variantes de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno contemplados en la invención son moléculas en las que se mantiene la actividad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo de unión a antígeno para el factor de coagulación XI y/o el factor de coagulación XIa.

La presente invención proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno:

25

30

35

40

45

- en donde las secuencias de aminoácidos de las regiones variables pesada y ligera son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a la SEQ ID NO: 1 para la secuencia de ADN y a la SEQ ID NO: 19 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable, e idénticas a la SEQ ID NO: 2 para la secuencia de ADN y 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable, o
- en donde para las formas maduras de estos anticuerpos las secuencias de aminoácidos del dominio de cadena pesada y cadena ligera variable son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a ellas,
  - en donde las secuencias de aminoácidos de las CDR son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, más preferentemente 90 % o incluso más preferentemente 95 % idénticas a las SEQ ID NO: 3, 4 y 5 para la secuencia de ADN y las SEQ ID NO: 21, 22 y 23 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada, y las SEQ ID NO: 6, 7, y 8 para las secuencias de ADN SEQ ID NO: 24, 25, y 26 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera.

La presente invención proporciona además anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno:

en donde las secuencias de aminoácidos de las regiones variables pesada y ligera son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a la SEQ ID NO: 9 para la secuencia de ADN y la SEQ ID NO: 27 para la secuencia de aminoácidos para la cadena ligera variable, idéntica a la SEQ ID NO: 2 para la secuencia de ADN y 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable, o

- en donde para las formas maduras de estos anticuerpos las secuencias de aminoácidos del dominio de cadena pesada y cadena ligera variable son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a ellas,
- en donde las secuencias de aminoácidos de las CDR son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, más preferentemente 90 % o incluso más preferentemente 95 %, idénticas a la SEQ ID NO: 10 para la secuencia de ADN y la SEQ ID NO: 28 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable.

La presente invención también proporciona anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno:

- en donde las secuencias de aminoácidos de las regiones variables pesada y ligera son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a la SEQ ID NO: 11 para la secuencia de ADN y la SEQ ID NO: 29 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable, idéntica a la SEQ ID NO: 12 para la secuencia de ADN y 30 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable, o
- en donde para las formas maduras de estos anticuerpos las secuencias de aminoácidos del dominio de cadena pesada y cadena ligera variable son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, o 90 %, o incluso más preferentemente 95 % idénticas a ellas,
- en donde las secuencias de aminoácidos de las CDR son al menos 60 %, más preferentemente 70 %, más preferentemente 80 %, más preferentemente 90 % o incluso más preferentemente 95 % idénticas a las SEQ ID NO: 13, 14 y 15 para la secuencia de ADN y las SEQ ID NO: 31, 32 y 33 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable, y las SEQ ID NO: 34, 35 y 36 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable.

# 55 Ejemplo 3: Determinación de la actividad anticoagulante usando el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)

Se ensayó la actividad anticoagulante de los anticuerpos 076D-M007-H04, 076D-M007-H04-CDRL3-N110D y 076D-M028-H17 mediante el uso del ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).

Los valores para las concentraciones necesarias para duplicar el aPTT en el plasma humano y de conejo se proporcionan en la Tabla 8:

Tabla 8: concentraciones de anticuerpo necesarias para duplicar el aPTT de plasma humano y de conejo.

	2xaPTT humano [μM]	2xaPTT conejo [μM]
076D-M028-H17	0,3	0,003
M076D-M007-H04	0,9	0,178
076D-M007-H04-CDRL3-N110D	0,3	0,063

Tabla 9: muestra ejemplos y secuencias de anticuerpos de la presente invención.

5

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H04-VI	1	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
H04-Vh	2	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTATTACA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATTATTATTATTATTATTATTATTATTATTAT
H04 CDR H1	3	ADN	GGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGAT
H04 CDR H2	4	ADN	GGCATTGGCCCGAGCGCGGCAGCACCGTG
H04 CDR H3	5	ADN	ACCCGCGGCGCCCGTATTATTATTATGGCATGGATG TG
H04 CDR L1	6	ADN	CAGGCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAAC
H04 CDR L2	7	ADN	GATGCGAGCAACCTGGAAACC
H04 CDR L3	8	ADN	CAGCAGGCGAACAGCTTTCCG

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
N110D-VI	9	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
N110D- CDRL3	10	ADN	CAGCAGGCGGATAGCTTTCCG
H17-VI	11	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTAT CAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATT TATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCACCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAAACTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGATTGC GTTTGGCCAGGGCACCCGCCTGGAAATTAAA
H17-Vh	12	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGCGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
H17 CDR H1	13	ADN	GGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCG
H17 CDR H2	14	ADN	AGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTG
H17 CDR H3	15	ADN	GCGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTT
H17 CDR L1	16	ADN	CGCGCGAGCCAGGCATTAGCAGCTGGCTGGCG
H17 CDR L2	17	ADN	GATGCGAGCACCCTGCAGAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17 CDR L3	18	ADN	CAGCAGGCGGATAGCTTTCCGATTGCGTTTGGC
H04-VI aa	19	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
H04-Vh aa	20	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
H04 CDR H1 aa	21	PRT	GFTFSQYGMD
H04 CDR H2 aa	22	PRT	GIGPSGGSTV
H04 CDR H3 aa	23	PRT	TRGGPYYYYGMDV
H04 CDR L1 aa	24	PRT	QASQDISNYLN
H04 CDR L2 aa	25	PRT	DASNLET
H04 CDR L3 aa	26	PRT	QQANSFP
N110D-VI aa	27	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQADSFPVTFGGGTKVEIK
N110D- CDRL3 aa	28	PRT	QQADSFP
H17-VI aa	29	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ RPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-Vh aa	30	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17 CDR H1 aa	31	PRT	GFTFSDYEMA
H17 CDR H2 aa	32	PRT	SIVPSGGWTL

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17 CDR H3 aa	33	PRT	ATWGDSWGFDF
H17 CDR L1 aa	34	PRT	RASQGISSWLA
H17 CDR L2 aa	35	PRT	DASTLQS
H17 CDR L3 aa	36	PRT	QQADSFPIAFG
M009-G02- Vh	37	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTATGCATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGGCCTGACCAGCTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTATTAT GGCATGGATGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTGAGCAGC
M009-G02- VI	38	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGCTGTAT CAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGCC
G16-Vh	39	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGATGCAGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGGCGCACCTATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGATTGGGGCTATAGCAACTATGTGATGGATCT GGGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC CGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
G16-VI	40	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGGCGTGAT TCAGCATAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCC
G11-Vh	41	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCATGGGCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGCGATACCGATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAACGCACCATGGTGCGCGATCCGCGCTATT ATGGCATGGATGTGTGGGGCCACCACCGTGA CCGTGAGCAGC
G11-VI	42	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTA TCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGCTGCTGAT TTATGATGCGAGCAGCCGCGCGCACCGGCATTCCGGC GCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTAC CCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCG ACCTATTATTGCCAGCAGCAGCTATAGCAACCTGGTGA CCTTTGGCCAGGGCACCCGCCTGGAAATTAAA
M014-G02- Vh	43	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCTGTATTATATGAAATGGG TGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGA GCAGCATTAGCCCGAGCGGCGGCTTTACCAGCTATG CGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGA TAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAGC CTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCG CGCGAATTTGAAAACGCGTATCATTATTATTATTATGG CATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGT GAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M014-G02- VI	44	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGATATTAACATTTGGCTGGCGTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTA GCGCGGCGAGCACCGTGCAGAGCGGCGTGCCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACACCCTGCAGCCGGATGATTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGCGGCGAGCTTTCCGCTGAC CTTTGGCGGCGCGCACCAAAGTGGAAATGAAA
M013-J04- Vh	45	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCATGGGCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGCGCGGCATACCGATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGAACGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAACGCACCATGGTGCGCGATCCGCGCTATT ATGGCATGGATGTGGGGCCACCACCGTGA CCGTGAGCAGC
M013-J04-VI	46	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTA TCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGCCTGCTGAT TTATGATGCGAGCAGCCGCGCACCGGCATTCCGGC GCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTAC CCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGAAAGATTTTGCG ACCTATTATTGCCAGCAGCGCACCTGGTGA CCTTTGGCCAGGGCACCGCCTGGAAATTAAA
A10-Vh	47	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGATGCAGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGGCGCACCTATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGATTGGGGCTATAGCAACTATGTGATGATCT GGGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC CGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
A10-VI	48	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGGCGTGAT TCAGCATAAACCGGGCCAGGCGCGCGCGCTGCTGAT TTATGAAACCAGCAACCGCGCGCGCACCGGCATTCCGGC GCGCTTTAGCGGCAGCGGCACCGATTTTAC CCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCG GTGTATTATTGCCAGCATCGCAGCAACTGGCCGCCGA CCTTTGGCCCGGGCACCAAAGTGGATATTAAA
M10-Vh	49	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCTGGTATCCGATGCAGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTAGCAGCAGCGGCGGCGCACCTATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGATTGGGGCTATAGCAACTATGTGATGGATCT GGGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGAC CGTGAGCAGC
M10-VI	50	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCGCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGACCGTGAGCAGCAGCCTGGCGTGAT TCAGCATAAACCGGGCCAGGCGCCGCGCC
H15-Vh	51	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCATGGGCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGCGATACCGATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAACGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAACGCACCATGGTGCGCGATCCGCGCTATT ATGGCATGGATGTGTGGGGCCACCACCGTGA CCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H15-VI	52	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTA TCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGCTGCTGAT TTATGATGCGAGCAGCCGCGCGCACCGGCATTCCGGC GCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTAC CCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCG ACCTATTATTGCCAGCAGCGCACCTGGTGA CCTTTGGCCAGGGCACCCGCCTGGAAATTAAA
F11-Vh	53	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCAACTATATGATGACCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTTATCCGAGCGGCGGCTTTACCCAGTAT GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGACCTATTATTGCG CGCGCGATGCGAGCGATGTGTGGCTGCGCTTTCGCG GCGCGGCGCG
F11-VI	54	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGACCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGGCGATTACCTGCCGC GCGAGCCAGAGCATTGATACCTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTTTGATGATCTGCCGCTGACCTTT GGCCCGGGCACCCGCTGGATATTAAA
K12-Vh	55	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTATGCATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGGCCTGACCAGCTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAATTTGAAAACGCGTATCATTATTATTATT GGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
K12-VI	56	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGCTGTAT CAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGCC
O15-Vh	57	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCGCTATATTATGCATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGCGCCTGACCAGCTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAATTTGAAAACGCGTATCATTATTATTAT GGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACC GTGAGCAGC
O15-VI	58	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCGGCGATATTGGCAACGCGCTGGGCTGTAT CAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGCGCC
A08-Vh	59	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGAATATGGCATGATTTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCTTTATTAGCCCGAGCGGCGCACCACCTTTTAT GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACTTTAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACAG CCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGC GCGCGGCGGCGAACTGGAACCATCGCCGCGCC TGAACGATGCGTTTGATATTTGGGCCAGGGCACCAT GGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
A08-VI	60	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCATTACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGCGATTCGCGATGATTTTGGCTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGCGGCGAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGCC GCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGAC CTATTATTGCCAGCAGAGCTATAGCACCCCGCTGACC TTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
E12-Vh	61	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATAGCATGGGCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGCGCGATACCGATTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGAACGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAACGCACCATGGTGCGCGATCCGCGCTATT ATGGCATGGATGTGGGGCCACCACCGTGA CCGTGAGCAGC
E12-VI	62	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAGC CTGAGCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCG CGCGAGCCAGAGCGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTA TCAGCAGCGCCTGGGCCAGAGCCCGCGCTGCTGAT TTATGATGCGAGCAGCCGCGCGCACCGGCATTCCGGC GCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTAC CCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCG ACCTATTATTGCCAGCAGCAGCTATAGCAACCTGGTGA CCTTTGGCCAGGGCACCGCCTGGAAATTAAA
Y111W-Vh	63	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGCC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATTTGGGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y111W-VI	64	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGCACCAAAGTGGAAATTAAA
N110D- S111N-Vh	65	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCCGTATTATTATTATTATGGCATGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
N110D- S111N-VI	66	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGATAACCTGCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y109W-Vh	67	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGCC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTGGTATTATGGCATGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y109W-VI	68	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y110S-Vh	69	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATAGCTATGGCATGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110S-VI	70	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
S111N- F112L-Vh	71	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATTATTATGCATGAGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
S111N- F112L-VI	72	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGAACAACCTGCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
P107G-Vh	73	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCGCTATTATTATTATTATGGCATGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
P107G-VI	74	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y110R-Vh	75	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATCGCTATGGCATGATG TGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y110R-VI	76	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y110W-Vh	77	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGCCCGTATTATTGGTATGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110W-VI	78	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y110N-Vh	79	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATAACTATGGCATGATGT
Y110N-VI	80	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y111Q-Vh	81	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATCAGGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111Q-VI	82	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y111K-Vh	83	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATAAAGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111K-VI	84	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y111V-Vh	85	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATTATTGTGGGCATGGATGT GTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y111V-VI	86	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA
Y110A-Vh	87	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCAGTATGGCATGGATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCGGCATTGGCCCGAGCGGCGCAGCACCGTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCA CCCGCGGCGGCCCGTATTATGCGTATGGCATGATG TGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC
Y110A-VI	88	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGCGGAACAGCTTTCCGGTGACCTT TGGCGGCGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M001-G16- Vh	89	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCACCTATTGGATGACCTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTTGGAGCAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAAGTGGGCGCGGCGGCTTTGCGTTTGATA TTTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCGTGAGCAGC
M001-G16- VI	90	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCAACTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGAGCAG
M001-J11- Vh	91	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGCTTTACCTTTAGCACCTATGAAATGAA
M001-J11-VI	92	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTAGCATTTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACGTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATATTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTTTTATAACCTGCCGCTGACCTTT GGCGGCGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M028-H17- Vh	93	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
M028-H17-VI	94	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTGTAT CAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATT TATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAAACTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGATTGC GTTTGGCCAGGGCACCCGCCTGGAAATTAAA
M067-F04- Vh	95	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCCGTATGATATGTATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCTATATTTGGAGCAGCGGCGGCATTACCCAGTAT GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCCATGCGAGCTATTATGATAGCAGCGGCCCC CGGATGCGTTTGATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGT GACCGTGAGCAGC
M067-F04-VI	96	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGAGCATTAGCAGCTATGTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACCTGCTGATTTA TGCGGCGAGCAGCCTGGAAAGCGGCGTGCCGAGCC GCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGAC CTATTATTGCCAGCAGAGCTATAGCACCCCGTATACC TTTGGCCAGGGCACCAAACTGGATATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M067-C04- Vh	97	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCATTATAGCATGCAGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTAGCCCGAGCGGCGGCTATACCATGTAT GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGATGTATTATTGCG CGCGCAAAAAAGCGAGCGATCTGAGCGGCACCTATA GCGAAGCGCTGGATTATTGGGGCCAGGCACCTGG TGACCGTGAGCAGC
M067-C04-VI	98	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCAG GCGAGCCAGGATATTGATTATTATCTGAACTGGTATCA GCAGCAGCCGGGCAAAGCGCCGCAGCTGCTGATTTA TGATGCGAGCAACCTGGAAACCGGCGTGCCGAGCCG CTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTTT ACCATTAGCAGCCTGCATCCGGAAGATTTTGCGACCT ATTATTGCCAGCAGTATCATACCCTGCCGCCGCTGAC CTTTGGCGGCGCGCACCAAAGTGGATATTAAA
M071-F17- Vh	99	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCCCGTATTGGATGCATTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTTATAGCAGCGGCGGCTGGACCGATTAT GCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGCGCGAAGGCGTGGCGGGCACCAACGATGCGTTTG ATATTTGGGGCCAGGGCACCATGGTGACCA GC
M071-F17-VI	100	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGCTGAGCCTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGAGCATTAGCAGCTATCTGAACTGGTATC AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTA TGCGGCGAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGCC GCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGAC CTATTATTGCCAGCAGAGCTATAGCACCCCGCCGTGG ACCTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAAA

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17-R47K- Vh	101	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
H17-R47K-VI	102	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTGTAT CAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTT ATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGCC GCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCC TGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAAACTTTGCGAC CTATTATTGCCAGCAGGCGGATAGCTTTCCGATTGCG TTTGGCCAGGGGCACCCCTGGAAATTAAA
H17-T69S- Vh	103	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
H17-T69S-VI	104	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTGTAT CAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATT TATGATGCGAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAAACTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGATTGC GTTTGGCCAGGGGCACCGCCTGGAAATTAAA
H17-N100D- Vh	105	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17-N100D- VI	106	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTGTAT CAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATT TATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGGCGGATAGCTTTCCGATTGC GTTTGGCCAGGGGCACCGCCTGGAAATTAAA
H17-A115T- Vh	107	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGGCGGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC
H17-A115T- VI	108	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCTGTAT CAGCAGCGCCCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATT TATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGC CGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACC CTGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAAACTTTGCGA CCTATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGATTAC CTTTGGCCAGGGCACCGCCTGGAAATTAAA
H17-R47K- Vh	109	ADN	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTG CAGCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGC GAGCGGCTTTACCTTTAGCGATTATGAAATGGCGTGG GTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGT GAGCAGCATTGTGCCGAGCGCGCTGGACCCTGTA TGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGC GATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAACA GCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCG CGACCTGGGGCGATAGCTGGGGCTTTGATTTTTGGG GCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17-R47K-VI	110	ADN	GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCGTGAGC GCGAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGC GCGAGCCAGGGCATTAGCAGCTGGCTGGCGTGTAT CAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTT ATGATGCGAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCGAGCC GCTTTAGCGGCAGCGGCAGCCGGCACCGATTTTACCC TGACCATTAACAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGAC CTATTATTGCCAGCAGCGGATAGCTTTCCGATTGCG TTTGGCCAGGGGCACCCGCCTGGAAATTAAA
M009-G02- Vh	111	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMHWVR QAPGKGLEWVSSISPSGGLTSYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYHYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
M009-G02- VI	112	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGDIGNALGWYQQ KPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGTKLEIR
G16-Vh	113	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQWV RQAPGKGLEWVSGISSSGGGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSNYVMDLGLD YWGQGTLVTVSS
G16-VI	114	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWYQH KPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
G11-Vh	115	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMGWV RQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVRDPRYYGMD VWGQGTTVTVSS
G11-VI	116	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ RLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
M014-G02- Vh	117	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSLYYMKWVR QAPGKGLEWVSSISPSGGFTSYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYHYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
M014-G02- VI	118	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDINIWLAWYQQK PGKAPKLLISAASTVQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINTLQ PDDFATYYCQQAASFPLTFGGGTKVEMK

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M013-J04- Vh	119	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMGWV RQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVRDPRYYGMD VWGQGTTVTVSS
M013-J04-VI	120	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ RLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL QPKDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
A10-Vh	121	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQWV RQAPGKGLEWVSGISSSGGGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSNYVMDLGLD YWGQGTLVTVSS
A10-VI	122	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWYQH KPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
M10-Vh	123	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSWYPMQWV RQAPGKGLEWVSGISSSGGGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDWGYSNYVMDLGLD YWGQGTLVTVSS
M10-VI	124	PRT	DIQMTQSPATLSLSAGERATLSCRASQTVSSSLAWYQH KPGQAPRLLIYETSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL EPEDFAVYYCQHRSNWPPTFGPGTKVDIK
H15-Vh	125	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMGWV RQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVRDPRYYGMD VWGQGTTVTVSS
H15-VI	126	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ RLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
F11-Vh	127	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYMMTWV RQAPGKGLEWVSGIYPSGGFTQYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARDASDVWLRFRGGGAF DIWGQGTMVTVSS
F11-VI	128	PRT	DIQMTQSPTSLSASVGDRVAITCRASQSIDTYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQFDDLPLTFGPGTRVDIK
K12-Vh	129	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMHWVR QAPGKGLEWVSSISPSGGLTSYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYHYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
K12-VI	130	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGDIGNALGWYQQ KPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGTKLEIR

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
O15-Vh	131	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYIMHWVR QAPGKGLEWVSSISPSGGLTSYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREFENAYHYYYYGMDV WGQGTTVTVSS
O15-VI	132	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGDIGNALGWYQQ KPGKAPRLLISDASTLQSGVPLRFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFATYYCLQGYNYPRTFGQGTKLEIR
A08-Vh	133	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYGMIWVR QAPGKGLEWVSFISPSGGTTFYADSVKGRFTISRDNFKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGNWNHRRALNDAFDI WGQGTMVTVSS
A08-VI	134	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQAIRDDFGWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK
E12-Vh	135	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMGWV RQAPGKGLEWVSSISPSGGDTDYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERTMVRDPRYYGMD VWGQGTTVTVSS
E12-VI	136	PRT	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ RLGQSPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSNLVTFGQGTRLEIK
Y111W-Vh	137	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYWGMDVWG QGTTVTVSS
Y111W-VI	138	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
N110D- S111N-Vh	139	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
N110D- S111N-VI	140	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQADNLPVTFGGGTKVEIK
Y109W-Vh	141	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYWYYGMDVWG QGTTVTVSS
Y109W-VI	142	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y110S-Vh	143	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYSYGMDVWGQ GTTVTVSS
Y110S-VI	144	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
S111N- F112L-Vh	145	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
S111N- F112L-VI	146	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANNLPVTFGGGTKVEIK
P107G-Vh	147	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGGYYYYGMDVWGQ GTTVTVSS
P107G-VI	148	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y110R-Vh	149	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYRYGMDVWGQ GTTVTVSS
Y110R-VI	150	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y110W-Vh	151	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYWYGMDVWG QGTTVTVSS
Y110W-VI	152	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y110N-Vh	153	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYNYGMDVWGQ GTTVTVSS
Y110N-VI	154	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
Y111Q-Vh	155	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYQGMDVWGQ GTTVTVSS
Y111Q-VI	156	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y111K-Vh	157	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYKGMDVWGQ GTTVTVSS
Y111K-VI	158	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y111V-Vh	159	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYYVGMDVWGQ GTTVTVSS
Y111V-VI	160	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
Y110A-Vh	161	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQYGMDWV RQAPGKGLEWVSGIGPSGGSTVYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRGGPYYAYGMDVWGQ GTTVTVSS
Y110A-VI	162	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQANSFPVTFGGGTKVEIK
M001-G16- Vh	163	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYWMTWV RQAPGKGLEWVSSIWSSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVGAAGFAFDIWGQG TMVTVSS
M001-G16- VI	164	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQSSSTPLTFGGGTKMEIK
M001-J11- Vh	165	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYEMNWV RQAPGKGLEWVSWIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDKAVAGMGEAFDIWG QGTMVTVSS
M001-J11-VI	166	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISIYLNWYQQK PGKAPKLLIYDASNVETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCQQFYNLPLTFGGGTKVEIK

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
M028-H17- Vh	167	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
M028-H17-VI	168	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ RPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
M067-F04- Vh	169	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYDMYWV RQAPGKGLEWVSYIWSSGGITQYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHASYYDSSGRPDAFD IWGQGTMVTVSS
M067-F04-VI	170	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYVNWYQQK PGKAPNLLIYAASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLDIK
M067-C04- Vh	171	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHYSMQWV RQAPGKGLEWVSSISPSGGYTMYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAMYYCAREKASDLSGTYSEALD YWGQGTLVTVSS
M067-C04-VI	172	PRT	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIDYYLNWYQQ QPGKAPQLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL HPEDFATYYCQQYHTLPPLTFGGGTKVDIK
M071-F17- Vh	173	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYWMHWV RQAPGKGLEWVSSIYSSGGWTDYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGVAGTNDAFDIWGQ GTMVTVSS
M071-F17-VI	174	PRT	DIQMTQSPLSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSYSTPPWTFGQGTKVEI
H17-R47K- Vh	175	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17-R47K-VI	176	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-T69S- Vh	177	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17-T69S-VI	178	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ RPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPENFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK

Descripción	SEQ ID NO	Tipo	Secuencia
H17-N100D- Vh	179	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17-N100D- VI	180	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ RPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK
H17-A115T- Vh	181	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17-A115T- VI	182	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ RPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPENFATYYCQQADSFPITFGQGTRLEIK
H17-R47K- Vh	183	PRT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYEMAWV RQAPGKGLEWVSSIVPSGGWTLYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATWGDSWGFDFWGQGT LVTVSS
H17-R47K-VI	184	PRT	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSL QPEDFATYYCQQADSFPIAFGQGTRLEIK

### Ejemplo 4: Determinación de la actividad anti-agregatoria del anticuerpo de FXIa

5

10

15

20

25

Para la medición de la activación de las plaquetas en condiciones de flujo, se revistieron portaobjetos de vidrio (Menzel-Glaser SUPERFROST 76 x 26 mm; Gerhard Menzel GmbH, Braunschweig, Alemania) con colágeno (150  $\mu$ g/ml) durante una noche a 4 °C, seguido de bloqueo con BSA (5 mg/ml) antes del ensamblaje en un sistema de flujo bajo un microscopio Zeiss Axiovert 135 (Carl Zeiss, Göttingen, Alemania). Se incubó sangre entera citratada con GPRP (3 mM final) y vehículo o anticuerpos de FXI durante 10 min a 37 °C. Después de la adición de CaCl<sub>2</sub> (5 mM), se perfundió sangre inmediatamente sobre el portaobjetos revestido con colágeno a la velocidad de cizallamiento inicial de 1000 s<sup>-1</sup> durante 5 min. Después de la perfusión de la sangre completa como se ha descrito anteriormente, la sangre entera post-cámara se recolectó en citrato de sodio (1:10 vol/vol) a cada 1 min. También se tomaron muestras de sangre precámara y se trataron con o sin TRAP6 como control positivo (10  $\mu$ g/ml) durante 5 min.

Se diluyeron muestras de sangre pre- y poscámara en Cell Wash (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) y se incubaron con anticuerpos durante 20 min a 4 °C. Se detuvo la reacción del anticuerpo mediante la adición de Cell-Wash helado y todas las muestras se mantuvieron sobre hielo hasta la medición. Se determinaron 10.000 plaquetas individuales con el carácter positivo del marcador de plaquetas conjugado con FITC (CD41a o CD61a) y los patrones característicos de dispersión de luz por citometría de flujo (FACSCalibur; BD Biosciences, Heidelberg, Alemania). Para la expresión de CD62P, se seleccionaron plaquetas individuales para un gráfico de dispersión separado con un umbral de fluorescencia de PE-CD62P que fue verificado con muestras de control sin etiquetar. La población de plaquetas por encima del umbral se consideró activada y se cuantificó. Los microagregados plaquetarios se definieron con los umbrales arbitrarios para la dispersión frontal (FSC) y fluorescencia de FITC.

#### Ejemplo 5: trombosis inducida por FeCl<sub>2</sub> y tiempo de sangrado de oreja en conejos.

La actividad antitrombótica de 076D-M007-H04, 076D-M007-H04-CDRL3-N110D y 076D-M028-H17 se determinó en un modelo de trombosis arterial. 15 minutos después de la administración de una embolada i.v. de 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg), 076D-M007-H04-CDRL3-N110D (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1mg/kg) o 076D-M028-H17 (0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg), se indujo trombosis por daño químico de una arteria carótida por cloruro férrico en conejos. Se anestesiaron conejos macho (Crl: KBL (NZW) BR, Charles River) con una mezcla de xilazina y ketamina (Rompun, Bayer 5 mg/kg y Ketavet Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg de peso corporal) administrada

por inyección i.m. Se administró anestesia complementaria por infusión de la mezcla de anestésico en la vena marginal de la oreja derecha. Después de la exposición de la arteria carótida común derecha se produjo daño vascular mediante la colocación de una pieza de papel secante (10 mm x 10 mm) sobre una tira de Parafilm® (25 mm x 12 mm) bajo la arteria carótida común derecha de tal manera que el flujo de sangre no se viera afectado. El papel secante se saturó con 100 µl de FeCl<sub>2</sub> (cloruro de hierro (II) tetrahidratado), al 13 % en A. dest, Sigma). Después de 5 minutos se retiró el papel de filtro, y el recipiente se aclaró dos veces con NaCl al 0,9 %. 30 minutos después de la lesión se retiró la arteria carótida, se extrajo el trombo y se pesó de inmediato. Para cada grupo se utilizaron 5-7 animales. El tiempo de sangrado del oído se determinó 2 minutos después de la lesión por FeCl<sub>2</sub>. La oreja izquierda fue afeitada y se efectuó una incisión normalizada (3 mm de longitud) con un bisturí (número 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Alemania) paralelamente al eje largo de la oreja. Se tuvo cuidado de evitar dañar los vasos sanguíneos visibles. Los sitios de incisión se secaron a intervalos de 30 s con papel de filtro, evitándo cuidadosamente el contacto con la herida. El tiempo de sangrado se determinó midiendo el tiempo desde la incisión hasta que la sangre ya no teñía más el papel de filtro.

#### Ejemplo 6: determinación de la trombosis inducida por FeCl<sub>2</sub> y tiempo de sangrado en la oreja de conejos

En función de la dosis, el 076D-M007-H04 reduce el peso del trombo y no prolonga el tiempo de sangrado de la oreja, como se muestra en la figura 14. La Figura 15 demuestra el efecto antitrombótico de 076D-M007-H04-CDRL3-N110D sin un aumento en el tiempo de sangrado de la oreja. En la figura 16 se muestra el efecto antitrombótico y la ausencia de la prolongación del tiempo de sangrado por el 076D-M028-H17.

# Ejemplo 7: Formación de complejos, cristalización y determinación de la estructura de rayos X del complejo Fab 076D-M007-H04:FXIa.

#### Formación y cristalización de complejos

5

10

20

25

40

45

Se compró FXIa C500S (aminoácidos 388-625) por Proteros Biostructures. Se mezcló Fab purificado 076D-M007-H04 en una proporción de 1:1 con FXIa C500S. Para permitir la formación de complejo, la solución se almacenó durante 18 horas sobre hielo. La solución del complejo se cargó en una columna Superdex 200 HR 16/60 y se concentró adicionalmente hasta una concentración final de 20 mg/ml de Tris/HCl 20 mM a pH 7,5 y NaCl 75 mM. Los cristales del complejo de proteína que comprende Fab 076D-M007-H04 y FXIa C500S se cultivaron a 20 °C utilizando el procedimiento de gota colgante y se cristalizó mezclando volúmenes iguales de solución de complejo de proteína y la solución de pocillo (Tris 100 mM pH 8,25, PEG20000 al 0,05 %, y NH4SO4 2,4 M como precipitante. Apareció un cristal de tipo rosetón después de aproximadamente cinco días.

#### Recogida y procesamiento de datos.

El cristal fuer congelado instantáneamente en nitrógeno líquido sin el uso del criotampón. Los datos del cristal se recogieron en la línea de haz BL14.1, sincrotrón BESSY (Berlín) en un detector MAR CCD. Los datos se indexaron y se integraron con XDS (Kabsch, W. (2010) Acta Cryst. D66, 125-132), se prepararon para la ampliación con POINTLESS y se ampliaron con SCALA (PR Evans, (2005) Acta Cryst. D62, 72-82). El cristal se difractó hasta 2,7 Å y posee un grupo espacial ortorrómbico P2(1)22(1) con una constante de celda a = 61,9, b = 70,7, c = 185,9 y un complejo Fab 076D-M007-H04: FXIa C500S en la unidad asimétrica

#### Determinación y refinamiento de la estructura.

La estructura compleja de FXIa y el anticuerpo monoclonal Fab 076D-M007-H04 se resolvió por reemplazo molecular en diferentes etapas. En primer lugar se localizó la cadena H usando BALBES (F.Long, A.Vagin, P.Young y G.N. Murshudov (2008) Acta Cryst. D64, 125-132), con el código de pdb 3GJE como modelo de búsqueda. A continuación se añadió FXIa C500S utilizando el programa MolRep con una estructura cristalina FXIa interna como modelo de búsqueda. El refinamiento inicial con REFMAC5.5 (G.N. Murshudov y col. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255) dio como resultado R1 = 39,4 % y Rlibre = 44,1 %. Por último, se localizó la cadena H mediante el uso de la cadena L de la entrada de pdb 3IDX como modelo de búsqueda y coordenadas fijas de la cadena H inicialmente refinada y la solución de FXIa C500S. Ciclos por iteraciones de construcción de modelos con COOT (P. Emsley y col. (2010) Acta Cryst. D66:486-501) y el refinamiento de máxima verosimilitud usando REFMAC5.5 completaron el modelo. El conjunto de datos y las estadísticas de refinamiento se resumen en la tabla 10.

Tabla 10: Conjunto de datos y estadísticas de refinamiento para el complejo Fab 076D-M007-H04:FXIa.

	Longitud de onda	0,91823 Å	
	Resolución (mayor nivel)	33,03-2,70 (2,84-2,70) Å	
	Reflejos (observados/únicos)	110602 / 16132	

Compleción <sup>a</sup> 99,8 % (99,15 %)  I/s <sup>a</sup> 5,61 (1,79)  R <sub>fusión</sub> 0,12 (0,43)  Grupo espacial P2(1)22(1)	
R <sub>fusión</sub> a,b 0,12 (0,43)  Grupo espacial P2(1)22(1)	
Grupo espacial P2(1)22(1)	
Parámetros de celdas unitarias	
a 61,94 Å	
B 87,68 Å	
C 185,89 Å	
R <sub>crist</sub> <sup>c</sup> 0,228	
R <sub>libre</sub> 0,305	
Factor de 51,7 Å2 temperatura de Wilson	
Longitud de enlace 0,022 Å de RMSD <sup>e</sup>	
Ángulos de enlace 1,95° de RMSD	
Átomos de 5042 proteínas	
Agua y moléculas 34 de disolvente	
a Los valores entre paréntesis son para el nivel de alta resolución.	
b R <sub>fusión</sub> = Σhkl  I <sub>hkl</sub> - <i<sub>hkl&gt;  / Σhkl <i<sub>hkl&gt; donde I<sub>hkl</sub> es la intensidad de reflejo hkl y <i<sub>hkl&gt; es la intensidad promedio de múltiples observaciones.</i<sub></i<sub></i<sub>	
c $R_{crist} = \sum  F_{obs}-F_{calc}  / \sum F_{obs}$ donde $F_{obs}$ y $F_{calc}$ son las amplitudes de factor observado y calculado, respectivamente.	
d Conjunto de ensayo al 5 %	
e RMSD, desviación cuadrática media del conjunto de parámetros para estequiometría ideal	

### EJEMPLO 8: Mapeo de epítopos basado en la estructura de rayos X.

El complejo de Fab 076D-M007-H04 y FXIa C500S (Fgr 17) cristalizó como una copia del complejo por unidad asimétrica. Se determinaron los restos de Fab 076D-M007-H04 (parátopo) en contacto con FXIa C500S (epítopo) y se enumeran en la Tablas Xa y Xb. Se analizó la superficie internada con el programa de CCP4 AREAIMOL (PJ Briggs (2000) CCP4 Newsletter N ° 38) y los residuos que muestran una diferencia total de área cuando se calcula con y sin Fab 076D-M007-H04 ligado (tabla 11a) y FXIa C500S (tabla 11b), respectivamente.

Tab.11a: Restos de FXIa en contacto con Fab 076D-M007-H04

Epítopo:	
Residuo N.º	Diferencias de área
HIS A 406	-8,30
PRO A 410	-55,30
THR A 411	-60,10
GLN A 412	-2,10
ARG A 413	-35,60
HIS A 414	-4,00
ASN A 450	-12,40
GLN A 451	-26,90
SER A 452	-48,20
ILE A 454	-1,50
LYS A 455	-32,40
ARG A 522	-29,90
LYS A 523	-53,00
LEU A 524	-105,20
ARG A 525	-171,10
ASP A 526	-6,20
LYS A 527	-120,10
ILE A 528	-28,60
GLN A 529	-41,30
ASN A 530	-58,50
THR A 531	-6,30

Tab. 11b: Residuos de Fab 076D-M007-H04 en contacto con FXIa

Parátopo:	
Resto N.º	Diferencias de áreas
SER L 32	-4,50
ASN L 33	-15,90
TYR L 34	-87,20
TYR L 51	-21,80
ASP L 52	-18,30
ASN L 55	-38,10
THR L 58	-33,50

Diferencias de
áreas
-12,50
-36,80
-11,80
-41,30
-0,30
-27,80
-60,20
-19,00
-15,00
-3,90
-5,60
-7,20
-10,20
-13,30
-3,00
-0,70
-8,80
-5,50
-3,10
-149,50
-103,50
-10,20
-52,10

En resumen, el epítopo de FXIa C500S está formado por los siguientes restos:

HIS A 406, PRO A 410, THR A 411, GLN A 412. ARG A 413, HIS A 414, ASN A 450, GLN A 451, SER A 452, ILE A 454, LYS A 455, ARG A 522, LYS A 523, LEU A 524, ARG A 525, ASP A 526, LYS A 527, ILE A 528, GLN A 529, ASN A 530, THR A 531

El Fab 076D-M007-H04 actúa como un inhibidor competitivo alostérico. No está bloqueando el sitio activo de FXIa directamente, sino que se une adyacente a él. Esta unión adyacente desencadena una reorganización de partes del sitio activo de FXIa que impide que los sustratos naturales se unan a FXIa activado (Figura 18).

Por el contrario, el Fab 076D-M007-H04 no se une con zimógeno FXI. En la estructura de rayos X indicada de zimógeno FXI (entrada de pdb 2F83) diversos bucles que integran el sitio activo así como el epítopo para Fab 076D-M007-H04 no están ordenados debidamente. En especial, la región de epítopo está bien estructurada en el complejo Fab 076D-M007-H04: FXIa C500S.

#### Ejemplo 9: Mapeo de epítopo basado en espectrometría de masas por intercambio de hidrógeno/deuterio

Un análisis diferente del mapeo de epítopos se ha realizado mediante la organización de investigación por contrato ExSAR [ExSAR Corporation; 11 Deer Park Drive, Suite 103, Monmouth Junction, NJ 08852; Estados Unidos]. En este caso, las interacciones de FXIa C500S (aminoácidos 388-625; comprada por Proteros Biostructures) y los Fab purificados de 076D-M007-H04 y 076D-M049-O15, respectivamente, han sido analizados mediante el procedimiento de espectrometría diferencial de masas por intercambio de hidrógeno/deuterio [para una visión de conjunto, véase: Percy AJ, Rey M, Burns KM, Schriemer DC. (2012) Probing protein interactions with hydrogen/deuterium exchange and mass spectrometry-a review. Anal Chim Acta. 721:7-21]. De este modo, las diferencias en el nivel de deuteración de más de 10 % indican una fuerte protección por el Fab del antígeno correspondiente. Los valores entre 5 y 10 % indican uniones débiles, las diferencias en el nivel de deuteración inferiores al 5 %, indican que no hay ningún tipo de protección.

La tabla 12a y tabla 12b resumen los restos de Fab 076D-M007-H04 y de Fab 076D-M049-O15 en contacto con FXIa, respectivamente.

Tab. 12a: Residuos de Fab 076D-M007-H04 en contacto con FXIa

N.º de resto	Diferencia de nivel de deuteración promedio (%)
THR 408	5 - 10
SER 409	5 – 10
PRO 410	5 – 10
THR 411	5 – 10
GLN 412	5 – 10
ARG 413	5 – 10
HIS 414	5 – 10
LEU 415	5 – 10
CYS 416	5 – 10
GLY 417	5 – 10
GLY 418	5 – 10
SER 419	5 – 10
ILE 420	5 – 10
ILE 421	5 – 10
GLY 422	5 – 10
ASN 423	5 – 10
GLN 424	5 – 10
VAL 444	> 10
TYR 445	> 10
SER 446	> 10
GLY 447	> 10
ILE 448	> 10
LEU 449	> 10
ASN 450	> 10

5

10

N.º de resto	Diferencia de nivel de deuteración promedio (%)
GLN 451	> 10
SER 452	> 10
ILE 454	> 10
LYS 455	> 10
THR 517	> 10
GLY 518	> 10
TRP 519	> 10
LYS 523	34
LEU 524	34
ARG 525	34
ASP 526	34
LYS 527	34
ILE 528	34
GLN 529	34
ASN 530	34
THR 531	34
LEU 532	34
GLN 533	34

Tab. 12b: Restos de Fab 076D-M049-O15 en contacto con FXIa

N.º de resto	Diferencia de nivel de deuteración promedio (%)
THR 517	5 – 10
GLY 518	5 – 10
TRP 519	5 – 10
LYS 523	> 10
LEU 524	> 10
ARG 525	> 10
ASP 526	> 10
LYS 527	> 10
ILE 528	> 10
GLN 529	> 10
ASN 530	> 10
THR 531	> 10

N.º de resto	(continuación)  Diferencia de nivel de deuteración promedio (%)
LEU 532	> 10
GLN 533	> 10
TYR 563	5 – 10
ARG 564	5 – 10
GLU 565	5 – 10
GLY 566	5 – 10
GLY 567	5 – 10
LYS 568	5 – 10
ASP 569	5 – 10
ALA 570	5 – 10
CYS 571	5 – 10
LYS 572	5 – 10
GLY 573	5 – 10
ASP 574	5 – 10
SER 575	5 – 10
GLY 576	5 – 10
GLY 577	5 – 10
PRO 578	5 – 10
LEU 579	5 – 10
SER 580	5 – 10
CYS 581	5 – 10
LYS 582	5 – 10
HIS 583	5 – 10
ASN 584	5 – 10
GLU 585	5 – 10
VAL 586	5 – 10
TRP 587	5 – 10
HIS 588	5 – 10
LEU 589	5 – 10
VAL 590	5 – 10
GLY 591	5 – 10
SER 594	> 10
TRP 595	> 10

Residue Nr	average deuteration level difference (%)
GLY 596	> 10
GLU 597	> 10
GLY 598	> 10
CYS 599	> 10
ALA 600	> 10
GLU 603	> 10
ARG 604	> 10
PRO 605	> 10
GLY 607	> 10
VAL 608	> 10
TYR 609	> 10

Estos datos muestran claramente que la cobertura de un epítopo de 200 aminoácidos dentro de FXIa (aminoácidos 408 - 609 de FXIa C500S) conduce a una inhibición de la actividad proteolítica de FXIa.

#### 5 Ejemplo 10: Neutralización funcional de FXIa por anticuerpos de la presente invención

Se determina la actividad del FXIa humano (Haematologic Technologies, Inc., número de catálogo HCXIA-0160) mediante la medición de la escisión de un sustrato específico, marcado fluorogénicamente (I-1575, Bachem, concentración final 25 µM) y la fluorescencia se supervisa continuamente a 360/465 nm utilizando un lector de SpectraFluorplus (Tecan). Para el ensayo de la actividad inhibidora, los anticuerpos se pre-incuban durante 60 minutos a 37 °C con una concentración final de 10 nM de FXIa en un tampón que contiene Tris/HCI 50 nM, NaCI 100 mM, CaCl2 5 mM y BSA al 0,1% de BSA. Después de esta etapa de incubación, se añade el sustrato I-1575, y se miden las señales procedentes de la reacción. Los datos se analizan usando el software GraphPadPrism como se muestra en la figura 1, figura 2, figura 3 y en la figura 4. Los datos se proporcionan como media ± ETM, n = 4. Para algunos experimentos en lugar del FXIa humano de longitud completa (Haematologic Technologies, Inc., número de catálogo HCXIA-0160), se utiliza el dominio catalítico aislado de FXIa C500S (aminoácidos 388-625; comprada por Proteros Biostructures). Todas las demás condiciones son como se describieron anteriormente.

# Ejemplo 11: Neutralización funcional de la conversión de FXI en su forma activa, FXIa, mediante anticuerpos de la presente invención.

Para el ensayo de la inhibición de la conversión de FXI (Haematologic Technologies, Inc., número de catálogo HCXIA-0150) en su forma activa FXIa por FXIIa o trombina (la trombina es IIa), se incuba 10 nM de FXI humano en Tris/HCI 50 mM, NaCI 100 mM, CaCl2 5 mM y BSA al 0,1 % con diferentes concentraciones de los anticuerpos durante 1 hora a 37 °C. En una etapa siguiente, se añaden 10 nM de concentración final de FXIIa humano (Enzyme Research, número de catálogo HFXIIa 1212a) o de trombina (Enzyme Research, número de catálogo HT 1002a) con una concentración final de 1 unidad/mg, y se incuba durante 24 horas a 37 °C. A continuación se añade el inhibidor de tripsina del maíz (Enzyme Research, CTI) a una concentración final de 200 nM y se añade el sustrato fluorogénicamente marcado (I-1575, Bachem, concentración final 25  $\mu$ M). La fluorescencia se supervisa continuamente a 360/465 nm utilizando un lector de SpectraFluorplus (Tecan). Los datos se analizan utilizando el software GraphPadPrism como se muestra en la figura 5 y la figura 7 para la conversión mediada por FXIIa de FXI y en la figura 6 y la figura 8 para la conversión inducida por trombina de FXI a su forma FXI activada. Los datos se presentan como media  $\pm$  ETM, n = 4.

**Ejemplo 12:** Evaluación de la actividad antitrombótica del anticuerpo anti-FXIa 076D-M007-H04 en una trombosis experimental en un modelo *in vivo* en primates.

#### **Procedimientos experimentales**

10

15

20

25

30

35

Los experimentos se llevaron a cabo en babuinos jóvenes despiertos no anticoagulados que pesaban 9-11 kg. Estos animales tenían shunts arterio-venosos (AV) exteriorizados crónicos colocados entre la arteria y la vena femoral, como se describe en otro lugar (Hanson y col. (1993) Journal of Clinical Investigation 92:2003-2012). El flujo de sangre del shunt basal superó los 250 ml/min en todos los animales de estudio. La ansiedad se supervisó con baja

dosis de ketamina (< 2 mg/kg/h). Se midieron recuentos de células de sangre entera diariamente, antes y después de los experimentos. La pérdida de sangre calculada no superaba el 4 % del volumen total de sangre en cualquier día experimental.

La formación de trombos se inició dentro del shunt AV de babuino mediante la interposición de un segmento trombogénico de injerto vascular protésico (ePTFE, WL Gore & Co., Flagstaff, Arizona), como se ha descrito previamente (Hanson y col. [1993] J. Clin. Invest. 92:2003-2012). Para desencadenar uniformemente la formación de trombos dependiente de las plaquetas, los segmentos de injerto clínicos se revistieron con colágeno inmovilizado. Se llenaron injertos de 20 mm de longitud que tenían diámetros internos sea de 2 mm o sea de 4 mm con colágeno equino de tipo I (1 mg/ml; Nycomed Arzenmittel, Múnich, Alemania) durante 15 min, y después se secaron durante una noche bajo flujo de aire estéril. Este procedimiento produjo un revestimiento uniforme de colágeno dentro del lumen del injerto, determinado por microscopía electrónica de barrido. Además, en algunos experimentos, una cámara de 20 mm de longitud con 9 mm de diámetro interno siguió el injerto de 20 mm de longitud con 4 mm de diámetro interno para modelar velocidades de cizallamiento venosas y arteriales promedio, respectivamente. Los injertos trombogénicos revestidos con colágeno se incorporaron luego entre los segmentos de tubo de caucho de silicona, y se despliegan en los shunts AV. Los injertos se expusieron a la sangre durante un máximo de 60 min. Durante cada experimento, el caudal de sangre a través del injerto se restringió a 100 ml/min pinzando el segmento de shunt de caucho de silicona proximal, con lo que se obtuvo una velocidad de cizallamiento de pared media (VCPM) en los injertos de 4 mm de 265/s. Los caudales se supervisaron de manera continua usando un medidor de flujo ultrasónico (Transonics Systems, Ithaca, Nueva York). Los injertos de 4 mm no se ocluyeron y los caudales pulsátiles se mantuvieron a 100 ml/min hasta que los segmentos de injerto trombogénicos fueron retirados a los 60 min. El flujo sanguíneo basal fue restaurado a través del shunt permanente después de cada experimento. En los injertos de diámetro 2 mm los caudales de sangre disminuyeron progresivamente debido a la formación de trombos. Los injertos fueron retirados de los shunts AV cuando el caudal se redujo de 100 ml/min a menos de 20 ml/min, lo que indica una oclusión inminente. El tiempo desde el inicio del flujo de sangre hasta la retirada del injerto (<20 ml/min de flujo de sangre) se tomó como el tiempo de oclusión.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Para la captura de imágenes de la deposición de plaquetas, las plaquetas de babuino autólogas se marcaron con 1 mCi de 111In-oxina como se ha descrito previamente (Hanson y col. [1993] J. Clin. Invest. 92:2003-2012). Se infundieron plaquetas marcadas y permitieron la circulación durante por lo menos 1 h antes de que se realizaran estudios. La acumulación de plaquetas marcadas en injertos trombogénicos y en las cámaras de silicio se midió en intervalos de 5 minutos utilizando una cámara de centelleo gamma. El fibrinógeno de babuino marcado con 1251 homólogo (4 µCi,> 90 % coagulable) fue infundido 10 min antes de cada estudio, y la incorporación de la fibrina marcada dentro del trombo se evaluó usando un contador gamma > 30 días más tarde para permitir que la degradación del 111In. La radiactividad depositada (cpm) fue dividida por la radiactividad de fibrina (fibrinógeno) coaquiable de las muestras tomadas en el momento del estudio original (cpm/mg). Los estudios de oclusión se realizaron usando dispositivos de 20 mm de longitud, 2 mm de diámetro interno revestidos con colágeno que producen altas velocidades de cizallamiento de pared iniciales (2120/s con caudal pinzado a 100 ml/min). La acumulación de plaquetas marcadas en los injertos trombógenos de 2 mm se midió en intervalos de 3 minutos usando una cámara de centelleo gamma. El flujo se mantuvo a 100 ml/min mediante pinzado proximal durante el mayor tiempo posible, y después se dejó disminuir a medida que el trombo en propagación comenzó a ocluir el dispositivo. Un caudal de sangre final de 20 ml/min se utilizó como punto de corte para la oclusión, ya que un trombo totalmente oclusivo y la falta de flujo de sangre a través del dispositivo podría conducir a la oclusión del shunt y una pérdida significativa de sangre para los animales.

Análisis de muestras de sangre. Se determinaron los recuentos de células de sangre usando un contador de células automatizado micro-60 (Horiba-ABX Diagnostics). Las muestras de sangre se recogieron en una concentración final de 0,32 % de citrato de sodio. Todas las muestras se centrifugaron durante 5 min a 12.900 g, y los plasmas se recogieron y almacenaron a menos 80 °C. Los ensayos de ELISA de reacción cruzada se utilizaron para determinar complejos trombina-antitrombina (TAT, Enzygnost-TAT, Dade-Behring; LOD: 2 ng/ml). Todos los kits de ensayo de ELISA utilizados para estos estudios han demostrado previamente la sensibilidad a marcadores para babuino.

En los estudios de interrupción (solo injerto de 4mm de diámetro interno revestido con colágeno), se administró 076D-M007-H04 como una embolada de 30 minutos en el estudio (0,5 mg/kg, embolada i.v. durante 10 segundos) para determinar si este anticuerpo puede interrumpir la propagación aguda del trombo. En los estudios de oclusión (solamente injerto de 2 mm de diámetro interno revestido con colágeno), se administró 076D-M007-H04 como una embolada 3 horas antes del experimento (0,5 mg/kg o 2 mg/kg 24 horas después de una dosis de 0,5 mg/kg, iv). En los estudios de prevención (injerto de 4 mm de diámetro interno revestido con colágeno seguido por cámara de silicio de 9 mm de diámetro interno), se administró 076-M007-H04 como una embolada 1 hora antes del experimento (0,5 mg/kg o 2 mg/kg 24 horas después de una dosis de 0,5 mg/kg, i.v.).

Evaluación hemostática. Los efectos de la inhibición de FXIa sobre la hemostasia primaria en los babuinos se evaluaron utilizando la prueba del tiempo de sangrado cutáneo molde convencional (Surgicutt ®, Internacional Technidyne Corp). Experimentalmente, esta prueba y otras similares (por ejemplo, tiempos de sangrado Simplate) han demostrado ser sensibles a los efectos de los anticoagulantes terapéuticos, agentes antiplaquetarios y anomalías de coagulación en seres humanos y en primates no humanos (Gruber y col. [2007] Blood 109:3733-3740; Smith y col [1985] Am. J. Clin Pathol 83:211-215; Payne y col [2002] J. Vasc Surg 35:1204-1209). Todas las mediciones de tiempo de sangrado fueron realizadas por el mismo técnico experto. Para la evaluación indirecta de la hemostasia, también se llevaron a cabo mediciones de aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada; SynthASil, HemosIL; Instrumentation Laboratory Company, Bedford, MA) y ACT (tiempo de coagulación activado, LupoTek

KCT; r2 Diagnostics, South Bend, IN) en diversos instantes de tiempo antes, durante y después de los experimentos.

aPTT *in vitro*. Se incubaron diversas concentraciones de 076D-M007-H04 en plasma durante 10 minutos antes de la iniciación del ensayo de aPTT. Como se muestra en la Figura 20, los tiempos de coagulación aPTT se determinaron en muestras de plasma recogidas de los babuinos en el "pre" punto de tiempo, es decir, antes de que se administrara cualquier tratamiento. Los resultados muestran que el 076D-M007-H04 fue anticoagulante en el plasma de los 6 babuinos experimentales utilizados en los estudios de trombosis.

Estudios de coagulación *in vivo*. En estos estudios se utilizaron tres babuinos: dos babuinos fueron dosificados con 076D-M007-H04 (H04 2,5 mg/kg, bolo iv) después de haber recibido 32 m/kg de aspirina masticable y 1 babuino recibió una dosis de 0,5 mg/kg de 076D-M007-H04 (embolada i.v.) seguido por una dosis de 2 mg/kg a las 24 horas más tarde (embolada i.v.). El ACT (figura 21 y figura 22) y el TTPa (figura 23 y figura 24) se midieron en diferentes instantes de tiempo después de la administración.

Deposición de plaquetas durante los experimentos de shunt.

Experimentos de trombosis de oclusión. El dispositivo trombogénico que se utilizó para evaluar si el tratamiento con 076D-M007-H04 puede prevenir la oclusión de un vaso sanguíneo pequeño o prolongar el tiempo hasta la oclusión, consistió en un injerto de 2 mm de diámetro interno, 20 mm de longitud, recubierto de colágeno. Como se muestra en la figura 25, se muestra la deposición de plaquetas durante 60 minutos o hasta el momento de la oclusión del injerto, cuando sea aplicable. Los dispositivos de control 12/14 se ocluyeron en un periodo de 60 minutos, mientras que los dispositivos 2/5 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg) y 2/5 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg) se ocluyeron. Los datos son valores medios ± ETM.

Experimentos de prevención de trombosis. El dispositivo trombogénico que se utilizó para evaluar el efecto de 076D-M007-H04 en la iniciación y propagación de trombos consistía en un injerto ePTFE de 4 mm de diámetro interior, 20 mm de longitud, revestido de colágeno que fue seguido por una cámara de caucho de silicio de 9 mm de diámetro interior, 20 mm de longitud. La pendiente de la deposición de plaquetas mostrada en la figura 26 es una indicación de actividad antiplaquetaria. Ambas dosis de 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg y 0,5 mg/kg seguido de 2 mg/kg 24 horas más tarde) mostraron una eficacia como se demuestra por la reducción en las velocidades de deposición de plaquetas en diversos momentos desde la iniciación de la formación de trombos. Los datos se han normalizado para tener en cuenta las variaciones en los recuentos de las plaquetas entre los experimentos. Los datos son valores medios ± ETM.

Como se muestra en la figura 27, ambas dosis de 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg y 0,5 mg/kg seguido por 2 mg/kg 24 horas más tarde) mostraron una eficacia como lo demuestra la profunda reducción en las tasas de deposición de plaquetas en la cámara de silicio en diversos momentos desde la iniciación de la formación de trombos. Los datos son valores medios ± ETM

Complejos de trombina y antitrombina. Dado que la inhibición de FXI podría reducir la formación de trombos *in vivo* tanto mediante la limitación de la activación plaquetaria mediada por trombina como la formación de fibrina y/o mediante el aumento de la trombólisis, se midieron los niveles de trombina antitrombina (TAT) usando un kit de ELISA disponible en el mercado. Como se muestra en la figura 28, el pretratamiento de babuinos con 076D-M007-H04 (0,5 mg/kg y 0,5 mg/kg seguido por 2 mg/kg 24 horas más tarde) impidió el aumento de los niveles de TAT, lo que implica una reducción profunda en la generación de trombina en la ausencia de actividad de FXIa.

Tiempos de sangrado. Se evaluó la hemostasia primaria usando el dispositivo Surgicutt adulto (http://www.itcmed/com/products/surgicutt-bleeding-time-device) que ha sido aprobado por la FDA para su uso en niños y adultos. El tiempo de sangrado (TS) se registró manualmente. Se observó la herida para la re-hemorragia durante 30 minutos, y la piel se evaluó en cuanto a contusiones, petequias, hematomas y sufusiones el día siguiente. Una o más de estas evaluaciones de hemostasia han demostrado ser sensibles y predictivas de los efectos antihemostáticos de prácticamente todos los agentes antitrombóticos comercializados (fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos).

Se administró 076D-M007-H04 a los babuinos (0,5 mg/kg y 2 mg/kg 24 horas más tarde) por sí solo o después de que se les dio aspirina masticable (ASA, 32 mg/kg). Como se muestra en la figura 29, no hubo un aumento en el tiempo de sangrado con ninguno de los tratamientos con 076D-M007-H04 en comparación con la medida inicial. La administración de 076D-M007-H04 a los animales tratados con aspirina no pareció aumentar más aún el tiempo de sangrado en comparación con el tratamiento con aspirina sola.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft

<120> Anticuerpos capaces de unirse al Factor de coagulación XI y/o su forma activada Factor Xia y sus usos

<130> BHC121014

<160> 184

60

55

50

5

10

15

30

35

	<170> Patentln v	ersión 3.5					
5	<210> 1 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 1						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	eggcacegat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
10	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
15	<210> 2 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 2						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	geggeggeag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	ageegegata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
20	ccgtattatt	attatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
	<210> 3 <211> 30 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
25	<400> 3 ggctttacct ttagcca	agta tggcatggat 3	60				
30	<210> 4 <211> 30 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
35	<400> 4 ggcattggcc cgago	cggcgg cagcaccg	ytg 30				
40	<210> 5 <211> 39 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 5 accegeggeg geco	egtatta ttattatggc	atggatgtg 39				

	<210> 6 <211> 33	
	<212> ADN	
E	<213> Homo sapiens	
5	<400> 6	
	caggcgagcc aggatattag caactatctg aac 33	
	<210> 7	
10	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 7	
15	gotgogogog gootggoogo o 21	
	gatgcgagca acctggaaac c 21	
	<210> 8	
20	<211> 21	
20	<212> ADN <213> Homo sapiens	
	<400> 8	
25	cagcaggega acagetttee g 21	
	<210> 9	
	<211> 321	
20	<212> ADN	
30	<213> Homo sapiens	
	<400> 9	
	gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
	attacctgcc aggcgagcca ggatattagc aactatctga actggtatca gcagaaaccg	120
	ggcaaagege egaaactget gatttatgat gegageaace tggaaacegg egtgeegage	180
	cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccttta ccattagcag cctgcagccg	240
	gaagatattg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccggtgac ctttggcggc	300
	ggcaccaaag tggaaattaa a	321
35		
	<210> 10	
	<211> 21 <212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
40		
	<400> 10 cagcaggcgg atagctttcc g 21	
	<210> 11	
45	<211> 321	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 11	
50		

	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	gtgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	gegegageea	gggcattagc	agctggctgg	cgtggtatca	gcagcgcccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaccc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacag	cctgcagccg	240
	gaaaactttg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggatagct	ttccgattgc	gtttggccag	300
	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
5	<210> 12 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 12						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	geggeggetg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
10	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
15	<210> 13 <211> 30 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 13 ggctttacct ttagcga	atta tgaaatggcg 3	30				
20	<210> 14 <211> 30 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
25	<400> 14 agcattgtgc cgagc	ggcgg ctggaccct	g 30				
30	<210> 15 <211> 33 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
35	<400> 15 gcgacctggg gcga	itagctg gggctttgaf	ttt 33				
	<210> 16 <211> 33 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
40	<400> 16 cgcgcgagcc aggg		tg gcg 33				

```
<210> 17
       <211> 21
       <212> ADN
       <213> Homo sapiens
 5
       <400> 17
       gatgcgagca ccctgcagag c 21
       <210> 18
10
       <211> 33
        <212> ADN
        <213> Homo sapiens
       <400> 18
15
       cagcaggcgg atagctttcc gattgcgttt ggc 33
       <210> 19
       <211> 107
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
20
       <400> 19
              Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
                                5
                                                       10
              Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
              Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
               Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
               Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
              Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
              Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
25
       <210> 20
       <211> 120
       <212> PRT
        <213> Homo sapiens
30
       <400> 20
```

		1	Vai	GIN	те́л	Leu 5	GIU	ser	ĢТУ	ĠТĀ	10	те́л	Val	GIN	PIQ	15	GIĀ
		Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr
		Gly	Met	Asp 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
		Ser	Gly 50	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
		Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
		Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
		Thr	Arg	Gly	Gly 100	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr 105	Gly	Met	Asp	Val	Trp 110	Gly	Gln
		Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120								
5	<210> 2 <211> 1 <212> F <213> F	0 PRT	sapier	າຣ													
	<400> 2	21															
10					Gly 1	Phe	Thr	Phe	Ser 5	Gln	Tyr	Gly	Met	Asp 10	)		
15	<210> 2 <211> 1 <212> F <213> F	0 PRT	sapier	າຣ													
	<400> 2	22															
					Gly 1	Ile	Gly	Pro	Ser 5	Gly	Gly	Ser	Thr	Val 10			
20	<210> 2 <211> 1 <212> F <213> F	3 PRT	sapier	າຣ													
25	<400> 2	23															
				Thr A	Arg G	ely (		?ro T	yr 1	yr 1	'yr '	_	Sly N	Met A	Asp V	/al	
30	<210> 2	24	_	-			•	-				•	- <del>-</del>				

```
<211> 11
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
5
       <400> 24
                         Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
       <210> 25
       <211> 7
10
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
       <400> 25
15
                                  Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
       <210> 26
       <211> 7
20
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
       <400> 26
                                  Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
25
       <210> 27
       <211> 107
       <212> PRT
30
       <213> Homo sapiens
       <400> 27
              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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
                           20
                                                                      30
                                                 25
              Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
              Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                   50
              Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
                                    70
              65
                                                          75
              Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Val
                                                     90
                                85
                                                                           95
              Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                           100
35
       <210> 28
```

<211>7

	<212> P <213> H		apiens	3													
5	<400> 28	8															
Ü						G) 1	ln Gl	ln Al	a As	sp Se 5	er Ph	ıe Pı	ю				
10	<210> 29 <211> 10 <212> P <213> H	07 RT	apiens	5													
	<400> 29	9															
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Val	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
		Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	<b>Ala</b> 25	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser 30	Ser	Trp
		Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
		Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln 55	Ser	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro 80
15		Glu	Asn			85	_	_			90		_			Pro 95	Ile
				A]	La. Ph	ne Gl		Ln G1 00	Ly Th	ır Aı	rg Le	eu G] 1(	Lu II )5	Le Ly	/S		
20	<210> 30 <211> 1 <212> P <213> H	18 RT	apiens	6													
	<400> 30	0															

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 5 10 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr 20 25 30 Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 60 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 70 75 80 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 Leu Val Thr Val Ser Ser 115 <210> 31 <211> 10 5 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 31 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Glu Met Ala 5 10 <210> 32 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens 15 <400> 32 Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu 10 1 5 20 <210> 33 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens 25 <400> 33 Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe 10

	<210> 34 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens	s					
5	<400> 34						
		Arg Ala 1	Ser Gln G 5	ly Ile Ser	Ser Trp Leu 10	Ala	
10	<210> 35 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens	s					
15	<400> 35						
			Asp Ala S	er Thr Leu 5	Gln Ser		
20	<210> 36 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens	s					
0.5	<400> 36						
25		Gln Gln 1	Ala Asp Se 5	er Phe Pro	Ile Ala Phe 10	Gly	
30	<210> 37 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sapiens	s					
	<400> 37						
	gaagtgcagc tg	ctggaaag c	ggeggegge	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg eg	ageggett t	acctttagc	cgctatatta	tgcattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag gc	ctggaatg g	gtgagcagc	attagcccga	geggeggeet	gaccagctat	180
	gcggatagcg tg	aaaggccg c	tttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga ac	agcctgcg c	gcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaattt	300
	gaaaacgcgt at	cattatta t	tattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
35	accgtgagca go	:					372
40	<210> 38 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapiens	S					
	<400> 38						

	gatattcaga	tgacccagag	ceegageage	ctgagcgcga	gegrgggega	tegegtgaee	60
	attacctgcc	gcgcgagcgg	cgatattggc	aacgcgctgg	gctggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgcgcctgct	gattagcgat	gcgagcaccc	tgcagagegg	cgtgccgctg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgaa	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgcctgcag	ggctataact	atccgcgcac	ctttggccag	300
	ggcaccaaac	tggaaattcg	c				321
5	<210> 39 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 39						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag (	cetgegeetg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	tggtatccga	tgcagtgggt (	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attagcagca	geggeggegg (	cacctattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa (	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc (	gcgcgattgg	300
	ggctatagca	actatgtgat	ggatctgggc	ctggattatt	ggggccaggg (	caccctggtg	360
10	accgtgagca	gc					372
15	<210> 40 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap <400> 40	iens					
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcgcgggcga	acgcgcgacc	60
	ctgagctgcc	gcgcgagcca	gaccgtgagc	agcagcctgg	cgtggtatca	gcataaaccg	120
	ggccaggcgc	cgcgcctgct	gatttatgaa	accagcaacc	gcgcgaccgg	cattccggcg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctggaaccg	240
	gaagattttg	cggtgtatta	ttgccagcat	cgcagcaact	ggeegeegae	ctttggcccg	300
	ggcaccaaag	tggatattaa	a				321
20	<210> 41 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
25	<400> 41						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	acctatagca	tgggctgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	gcggcggcga	taccgattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagectgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaacgc	300
	accatggtgc	gcgatccgcg	ctattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
	accgtgagca	дс					372
5	<210> 42 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 42						
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcccgggcga	acgcgcgacc	60
	ctgagctgcc	gegegageea	gagcgtgagc	agctatctgg	cgtggtatca	gcagcgcctg	120
	ggccagagcc	cgcgcctgct	gatttatgat	gcgagcagcc	gcgcgaccgg	catteeggeg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	acctggtgac	ctttggccag	300
10	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
15	<210> 43 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 43						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	eggeggegge	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	ctgtattata	tgaaatgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	geggeggett	taccagetat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagectgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaattt	300
	gaaaacgcgt	atcattatta	ttattatggc	atggatgtgt	dädäccaädä	caccaccgtg	360
	accgtgagca	дс					372
20 25	<210> 44 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 44						

	gatatteaga	tgacccagag	cccgagcagc	gcgagcgcga	gcgtgggcga	regegrgace	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	ggatattaac	atttggctgg	cgtggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gattagcgcg	gcgagcaccg	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacac	cctgcagccg	240
	gatgattttg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggcgagct	ttccgctgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaatgaa	a				321
5	<210> 45 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 45						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	acctatagca	tgggctgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	gcggcggcga	taccgattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagectgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaacgc	300
	accatggtgc	gcgatccgcg	ctattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
10	accgtgagca	gc					372
15	<210> 46 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 46						
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcccgggcga	acgcgcgacc	60
	ctgagctgcc	gcgcgagcca	gagcgtgagc	agctatctgg	cgtggtatca	gcagcgcctg	120
	ggccagagcc	cgcgcctgct	gatttatgat	gcgagcagcc	gcgcgaccgg	cattccggcg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	eggeacegat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	aaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	acctggtgac	ctttggccag	300
20	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
20	<210> 47 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	niens					
25	<400> 47	<del>-</del>					

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	tggtatccga	tgcagtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attagcagca	gcggcggcgg	cacctattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgattgg	300
	ggctatagca	actatgtgat	ggatctgggc	ctggattatt	ggggccaggg	caccctggtg	360
	accgtgagca	gc					372
5	<210> 48 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sag	piens					
	<400> 48						
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcgcgggcga	acgcgcgacc	60
	ctgagetgee	gcgcgagcca	gaccgtgagc	agcagcctgg	cgtggtatca	gcataaaccg	120
	ggccaggcgc	egegeetget	gatttatgaa	accagcaacc	gegegaeegg	cattccggcg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctggaaccg	240
	gaagattttg	cggtgtatta	ttgccagcat	cgcagcaact	ggccgccgac	ctttggcccg	300
10	ggcaccaaag	tggatattaa	a				321
15	<210> 49 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap <400> 49	piens					
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	tggtatccga	tgcagtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attagcagca	gcggcggcgg	cacctattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgattgg	300
	ggctatagca	actatgtgat	ggatctgggc	ctggattatt	ggggccaggg	caccctggtg	360
00	accgtgagca	gc					372
20 25	<210> 50 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
-▼	<400> 50						
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcgcgggcga	acgegegace	60

	ergagergee	gegegageea	gacegrgage	ageageetgg	egeggeatea	geataaaeeg	120
	ggccaggcgc	cgcgcctgct	gatttatgaa	accagcaacc	gcgcgaccgg	cattccggcg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctggaaccg	240
	gaagattttg	cggtgtatta	ttgccagcat	cgcagcaact	ggccgccgac	ctttggcccg	300
	ggcaccaaag	tggatattaa	a				321
5	<210> 51 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 51						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	acctatagca	tgggctgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	gcggcggcga	taccgattat	180
	geggatageg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaacgc	300
	accatggtgc	gcgatccgcg	ctattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
10	accgtgagca	gc					372
15	<210> 52 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	oiens					
	<400> 52						
	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcccgggcga	acgcgcgacc	60
	ctgagctgcc	gcgcgagcca	gagcgtgagc	agctatctgg	cgtggtatca	gcagcgcctg	120
	ggccagagcc	cgcgcctgct	gatttatgat	gegageagee	gegegaeegg	catteeggeg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	acctggtgac	ctttggccag	300
	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
20	<210> 53 <211> 378 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
25	<400> 53						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	aactatatga	tgacctgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	atttatccga	geggeggett	tacccagtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccetgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcgacct	attattgcgc	gcgcgatgcg	300
	agcgatgtgt	ggctgcgctt	tegeggegge	ggcgcgtttg	atatttgggg	ccagggcacc	360
	atggtgaccg	tgagcagc					378
5	<210> 54 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 54						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgaccagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtggeg	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	gagcattgat	acctatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	tttgatgatc	tgccgctgac	ctttggcccg	300
10	ggcacecgcg	tggatattaa	a				321
15	<210> 55 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 55						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	t						
	agecycycyg	cgagcggctt	tacctttagc	cgctatatta	tgcattgggt	gcgccaggcg	120
				cgctatatta attagcccga			120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc		geggeggeet	gaccagctat	
	ccgggcaaag	gcctggaatg tgaaaggccg	ggtgagcagc ctttaccatt	attagecega ageegegata	geggeggeet	gaccagctat	180
	ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga	gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg	ggtgagcagc ctttaccatt cgcggaagat	attagecega ageegegata acegeggtgt	geggeggeet acageaaaaa attattgege	gaccagctat caccctgtat	180 240
20	ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga gaaaacgcgt accgtgagca <210>56	gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg atcattatta	ggtgagcagc ctttaccatt cgcggaagat	attagecega ageegegata acegeggtgt	geggeggeet acageaaaaa attattgege	gaccagetat caccetgtat gegegaattt	180 240 300
20	ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga gaaaacgcgt accgtgagca	gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg atcattatta gc	ggtgagcagc ctttaccatt cgcggaagat	attagecega ageegegata acegeggtgt	geggeggeet acageaaaaa attattgege	gaccagetat caccetgtat gegegaattt	180 240 300 360

	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	gcgcgagcgg	cgatattggc	aacgcgctgg	gctggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgcgcctgct	gattagcgat	gcgagcaccc	tgcagagcgg	cgtgccgctg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgaa	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgcctgcag	ggctataact	atccgcgcac	ctttggccag	300
	ggcaccaaac	tggaaattcg	С				321
5	<210> 57 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap <400> 57	niens					
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cgctatatta	tgcattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	geggeggeet	gaccagctat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaattt	300
	gaaaacgcgt	atcattatta	ttattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
10	gaaaacgcgt accgtgagca		ttattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360 372
10		gc	ttattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	
10	accgtgagca <210> 58 <211> 321 <212> ADN	gc	ttattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	
	accgtgagca <210> 58 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap <400> 58	gc					
	accgtgagca <210> 58 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap <400> 58  gatattcaga	<b>gc</b> viens	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	372
	accgtgagca <210> 58 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap <400> 58 gatattcaga attacctgcc	gc iens tgacccagag gcgcgagcgg	cccgagcagc cgatattggc	ctgagcgcga aacgcgctgg	gcgtgggcga gctggtatca	tcgcgtgacc	372 60
	accgtgagca  <210> 58  <211> 321  <212> ADN  <213> Homo sap  <400> 58  gatattcaga  attacctgcc ggcaaagcgc	gc  iens  tgacccagag  gcgcgagcgg  cgcgcctgct	cccgagcagc cgatattggc gattagcgat	ctgagcgcga aacgcgctgg gcgagcaccc	gcgtgggcga gctggtatca tgcagagcgg	tcgcgtgacc gcagaaaccg	372 60 120
	accgtgagca  <210> 58  <211> 321  <212> ADN  <213> Homo sap  <400> 58  gatattcaga  attacctgcc ggcaaagcgc cgctttagcg	gc  iens  tgacccagag  gcgcgagcgg  cgcgcctgct	cccgagcagc cgatattggc gattagcgat cggcaccgaa	ctgagcgcga aacgcgctgg gcgagcaccc tttaccctga	gcgtgggcga gctggtatca tgcagagcgg ccattagcag	tcgcgtgacc gcagaaaccg cgtgccgctg cctgcagccg	372 60 120 180
	accgtgagca  <210> 58  <211> 321  <212> ADN  <213> Homo sap  <400> 58  gatattcaga  attacctgcc  ggcaaagcgc  cgctttagcg  gaagattttg	gc  iens  tgacccagag  gcgcgagcgg  cgcgcctgct  gcagcggcag	cccgagcagc cgatattggc gattagcgat cggcaccgaa ttgcctgcag	ctgagcgcga aacgcgctgg gcgagcaccc tttaccctga	gcgtgggcga gctggtatca tgcagagcgg ccattagcag	tcgcgtgacc gcagaaaccg cgtgccgctg cctgcagccg	372 60 120 180 240
	accgtgagca  <210> 58  <211> 321  <212> ADN  <213> Homo sap  <400> 58  gatattcaga  attacctgcc  ggcaaagcgc  cgctttagcg  gaagattttg	gc  iens  tgacccagag  gcgcgagcgg  cgcgcctgct  gcagcggcag  cgacctatta  tggaaattcg	cccgagcagc cgatattggc gattagcgat cggcaccgaa ttgcctgcag	ctgagcgcga aacgcgctgg gcgagcaccc tttaccctga	gcgtgggcga gctggtatca tgcagagcgg ccattagcag	tcgcgtgacc gcagaaaccg cgtgccgctg cctgcagccg	372 60 120 180 240 300

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gaatatggca	tgatttgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcttt	attagcccga	geggeggeae	caccttttat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	actttaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gegeggegge	300
	ggcaactgga	accategeeg	cgcgctgaac	gatgcgtttg	atatttgggg	ccagggcacc	360
	atggtgaccg	tgagcagc					378
5	<210> 60 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	viens					
10	<400> 60						
10	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegeattace	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	ggcgattcgc	gatgattttg	gctggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgcg	gcgagcagcc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	ccccgctgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
15	<210> 61 <211> 372 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 61						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	acctatagca	tgggctgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attagcccga	gcggcggcga	taccgattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gegegaaege	300
	accatggtgc	gcgatccgcg	ctattatggc	atggatgtgt	ggggccaggg	caccaccgtg	360
20	accgtgagca	āс					372
25	<210> 62 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<100> 62						

	gatattcaga	tgacccagag	cccggcgacc	ctgageetga	geeegggega	acgegegace	60
	ctgagctgcc	gcgcgagcca	gagcgtgagc	agctatctgg	cgtggtatca	gcagcgcctg	120
	ggccagagcc	cgcgcctgct	gatttatgat	gcgagcagcc	gegegaeegg	cattccggcg	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	acctggtgac	ctttggccag	300
	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
5	<210> 63 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 63						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	geggeggeag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
10	ccgtattatt	attggggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
15	<210> 64 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 64						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
	attacctgcc	aggegageea	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
20	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
	<210> 65 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
25	<400> 65						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
	ccgtattatt	attatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
5	<210> 66 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	oiens					
	<400> 66						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggegageea	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggataacc	tgccggtgac	ctttggcggc	300
10	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
15	<210> 67 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	oiens					
	<400> 67						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
20	ccgtattggt	attatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
	<210> 68 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	oiens					
25	<400> 68	<u>.</u>					

	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
5	<210> 69 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 69						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagectgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
10	ccgtattata	gctatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
15	<210> 70 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
	<400> 70						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
20	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
	<210> 71 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	iens					
25	<400> 71						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
	ccgtattatt	attatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
5	<210> 72 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 72						
	gatattcag	a tgacccagaç	g cccgagcagc	ctgagegega	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgc	c aggcgagcca	a ggatattago	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcg	c cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagc	g gcagcggcag	g cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatatt	g cgacctatta	a ttgccagcag	gegaacaace	tgccggtgac	ctttggcggc	300
		• •		• •			
10	ggcaccaaa	g tggaaattaa		•			321
10	<b>ggcaccaaa</b> <210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo saj	g tggaaattaa					321
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN	g tggaaattaa					321
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 73	g tggaaattaa	a a				321 60
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 73 gaagtgcagc	<b>g tggaaat</b> taa Diens	cggcggcggc	ctggtgcagc	cdddcddcad	cctgcgcctg	
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo say <400> 73 gaagtgcagc agctgcgcgg	g tggaaattaa piens tgctggaaag	a a cggcggcggc tacctttagc	ctggtgcagc cagtatggca	cgggcggcag tggattgggt	cetgegeetg gegeeaggeg	60
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sal <400> 73 gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag	g tggaaattaa Diens tgctggaaag cgagcggctt	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc	ctggtgcagc cagtatggca attggcccga	cgggcggcag tggattgggt gcggcggcag	cctgcgcctg gcgccaggcg caccgtgtat	60 120
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sal <400> 73  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg	g tggaaattaa Diens tgctggaaag cgagcggctt gcctggaatg	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt	ctggtgcagc cagtatggca attggcccga agccgcgata	cgggcggcag tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa	cctgcgcctg gcgccaggcg caccgtgtat caccctgtat	60 120 180
15	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo say <400> 73  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga	g tggaaattaa Diens tgctggaaag cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt cgcggaagat	ctggtgcagc cagtatggca attggcccga agccgcgata accgcggtgt	cgggcggcag tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa attattgcac	cctgcgcctg gcgccaggcg caccgtgtat caccctgtat ccgcggcggc	60 120 180 240
	<210> 73 <211> 360 <212> ADN <213> Homo say <400> 73  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga	g tggaaattaa biens tgctggaaag cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg attatggcat	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt cgcggaagat	ctggtgcagc cagtatggca attggcccga agccgcgata accgcggtgt	cgggcggcag tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa attattgcac	cctgcgcctg gcgccaggcg caccgtgtat caccctgtat ccgcggcggc	60 120 180 240 300

	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
5	<210> 75 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	viens					
	<400> 75						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccdcddcddc	300
10	ccgtattatc	gctatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
15	<210> 76 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 76						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
20	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
	<210> 77 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap	niens					
25	<400> 77						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	caacaacaac	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
	ccgtattatt	ggtatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
5	<210> 78 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sap	piens					
	<400> 78						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
10	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
10	ggcaccaaag <210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap		a				321
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN		a				321
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79			ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	321 60
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sag <400> 79 gaagtgcagc	piens	caacaacaac				
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agctgcggg	oiens tgctggaaag	cggcggcggc tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gegecaggeg	60
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag	oiens tgctggaaag cgagcggctt	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc	cagtatggca attggcccga	tggattgggt gcggcggcag	gegeeaggeg	60 120
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg	tgctggaaag cgagcggctt gcctggaatg	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt	cagtatggca attggcccga agccgcgata	tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa	gegeeaggeg cacegtgtat caceetgtat	60 120 180
15	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga	tgctggaaag cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt cgcggaagat	cagtatggca attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa attattgcac	gegecaggeg cacegtgtat caceetgtat cegeggegge	60 120 180 240
	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga	tgctggaaag cgagcggett gectggaatg tgaaaggccg acagcctgcg actatggcat	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt cgcggaagat	cagtatggca attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa attattgcac	gegecaggeg cacegtgtat caceetgtat cegeggegge	60 120 180 240 300
15	<210> 79 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sap <400> 79  gaagtgcagc agetgcggg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga ccgtattata <210> 80 <211> 321 <212> ADN	tgctggaaag cgagcggett gectggaatg tgaaaggccg acagcctgcg actatggcat	cggcggcggc tacctttagc ggtgagcggc ctttaccatt cgcggaagat	cagtatggca attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tggattgggt gcggcggcag acagcaaaaa attattgcac	gegecaggeg cacegtgtat caceetgtat cegeggegge	60 120 180 240 300

	gatatteaga	tgacccagag	eeegageage	etgagegega	gegtgggega	tegegtgaee	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
5	<210> 81 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 81						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	geggeggeag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagectgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
10	ccgtattatt	atcagggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
15	<210> 82 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 82						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
20	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
	<210> 83 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sapie	ans					
25	<400> 83						

	gaagegeage	cyccygaaay	cggcggcggc	ccggcgcagc	cgggcggcag	cccgcgcccg	00
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
	ccgtattatt	ataaaggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
5	<210> 84 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 84						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gegtgggega	tcgcgtgacc	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
10	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
15	<210> 85 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 85						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagegge	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	ccgcggcggc	300
20	ccgtattatt	atgtgggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
	<210> 86 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
25	<400> 86						

	gatatteaga	tgacccagag	cccgagcagc	ecgagegega	gcgtgggcga	regegrgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
5	<210> 87 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 87						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	cagtatggca	tggattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcggc	attggcccga	gcggcggcag	caccgtgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggeeg	ctttaccatt	agcegegata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcac	cegeggegge	300
10	ccgtattatg	cgtatggcat	ggatgtgtgg	ggccagggca	ccaccgtgac	cgtgagcagc	360
15	<210> 88 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 88						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	gcgaacagct	ttccggtgac	ctttggcggc	300
20	ggcaccaaag	tggaaattaa	a				321
	<210> 89 <211> 360 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
25	<400> 89						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	acctattgga	tgacctgggt	gegeeaggeg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	atttggagca	geggeggetg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaagtg	300
	ggcgcggcgg	gctttgcgtt	tgatatttgg	ggccagggca	ccatggtgac	cgtgagcagc	360
5	<210> 90 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 90						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	aactatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	agcagcagca	ccccgctgac	ctttggcggc	300
10	ggcaccaaaa	tggaaattaa	a				321
15	<210> 91 <211> 366 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 91						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
		tgctggaaag cgagcggctt					60 120
	agetgegegg		tacctttagc	acctatgaaa	tgaactgggt	gegeeaggeg	
	agetgegegg eegggeaaag	cgagcggctt	tacctttagc ggtgagctgg	acctatgaaa attggcccga	tgaactgggt gcggcggctt	gegeeaggeg	120
	agetgegegg eegggeaaag geggatageg	cgagcggctt	tacctttagc ggtgagctgg ctttaccatt	acctatgaaa attggcccga agccgcgata	tgaactgggt gcggcggctt acagcaaaaa	gegeeaggeg tacettttat caceetgtat	120 180
	agetgegegg eegggeaaag geggatageg etgeagatga	cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg	tacctttagc ggtgagctgg ctttaccatt cgcggaagat	acctatgaaa attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tgaactgggt gcggcggctt acagcaaaaa attattgcgc	gegeeaggeg tacettttat caceetgtat gaaagataaa	120 180 240
20	agetgegegg eegggeaaag geggatageg etgeagatga geggtggegg ageage	cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg	tacctttagc ggtgagctgg ctttaccatt cgcggaagat	acctatgaaa attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tgaactgggt gcggcggctt acagcaaaaa attattgcgc	gegeeaggeg tacettttat caceetgtat gaaagataaa	120 180 240 300
20	agetgegegg eegggeaaag geggatageg etgeagatga geggtggegg	cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg gcatgggcga	tacctttagc ggtgagctgg ctttaccatt cgcggaagat	acctatgaaa attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tgaactgggt gcggcggctt acagcaaaaa attattgcgc	gegeeaggeg tacettttat caceetgtat gaaagataaa	120 180 240 300 360
20	agetgegegg cegggeaaag geggatageg ctgeagatga geggtggegg ageage <210> 92 <211> 321 <212> ADN	cgagcggctt gcctggaatg tgaaaggccg acagcctgcg gcatgggcga	tacctttagc ggtgagctgg ctttaccatt cgcggaagat	acctatgaaa attggcccga agccgcgata accgcggtgt	tgaactgggt gcggcggctt acagcaaaaa attattgcgc	gegeeaggeg tacettttat caceetgtat gaaagataaa	120 180 240 300 360

	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
	attacctgcc	aggcgagcca	ggatattagc	atttatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaacg	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagatattg	cgacctatta	ttgccagcag	ttttataacc	tgccgctgac	ctttggegge	300
		tggaaattaa					321
5	<210> 93 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 93						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cdddcddcad	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	gcggcggctg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
10	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
15	<210> 94 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
		tanaanana		at an account	acat aaaca	+ agagt ga.c.	60
		tgacccagag					120
		gcgcgagcca					180
		cgaaactgct gcagcggcag					240
		cgacctatta					300
		tggaaattaa		geggaeagee	ccccgaccgc	goooggooag	321
20	<210> 95	Lygaaactaa					321
	<211> 375 <212> ADN						
25	<213> Homo sapid	ens					
_0	<400> 95						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	ccgtatgata	tgtattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagctat	atttggagca	gcggcggcat	tacccagtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgccatgcg	300
	agctattatg	atagcagcgg	ccgcccggat	gcgtttgata	tttggggcca	gggcaccatg	360
	gtgaccgtga	gcagc					375
5	<210> 96 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 96						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	gagcattagc	agctatgtga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaacctgct	gatttatgcg	gcgagcagcc	tggaaagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	ccccgtatac	ctttggccag	300
10	ggcaccaaac	tggatattaa	a				321
15	<210> 97 <211> 375 <212> ADN <213> Homo sapie <400> 97	ens					
	gaagtgcagc	tgctggaaag	caacaacaac	ctggtgcagc	cqqqcqqcaq	cctgcgcctg	60
						gcgccaggcg	120
		gcctggaatg					180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcgatgt	attattgcgc	gcgcgaaaaa	300
						gcgcgaaaaa gggcaccctg	300 360
		tgagcggcac					
20 25	gcgagcgatc	tgagcggcac gcagc					360

	gatatteaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagegega	gegrgggega	tegegtgace	60
	attacctgcc	aggegageea	ggatattgat	tattatctga	actggtatca	gcagcagccg	120
	ggcaaagcgc	cgcagctgct	gatttatgat	gcgagcaacc	tggaaaccgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccttta	ccattagcag	cctgcatccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	tatcataccc	tgccgccgct	gacctttggc	300
	ggcggcacca	aagtggatat	taaa				324
5	<210> 99 <211> 363 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 99						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	ccgtattgga	tgcattgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	atttatagca	gcggcggctg	gaccgattat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gcgcgaaggc	300
	gtggcgggca	ccaacgatgc	gtttgatatt	tggggccagg	gcaccatggt	gaccgtgagc	360
10	agc						363
15	<210> 100 <211> 324 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 100						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgctgage	ctgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	gagcattagc	agctatctga	actggtatca	gcagaaaccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgcg	gcgagcagcc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcagccg	240
	gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	agctatagca	ccccgccgtg	gacctttggc	300
20	cagggcacca	aagtggaaat	taaa				324
20	<210> 101 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
25	<400> 101						

	gaagtgcagc	tgctggaaag	caacaacaac	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agetgegegg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gegeeaggeg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	gcggcggctg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
5	<210> 102 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 102						
10						tcgcgtgacc gcagaaaccg	60 <b>120</b>
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaccc	tgcagagegg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacag	cctgcagccg	240
	gaaaactttg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggatagct	ttccgattgc	gtttggccag	300
	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
15	<210> 103 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
	<400> 103						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cetgegeetg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	gcggcggctg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
20	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
	<210> 104 <211> 321 <212> ADN						
25	1040- 11						
20	<213> Homo sapie	ens					

gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	gtgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
attacctgcc	gcgcgagcca	gggcattagc	agctggctgg	cgtggtatca	gcagcgcccg	120
ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcagcc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacag	cctgcagccg	240
gaaaactttg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggatagct	ttccgattgc	gtttggccag	300
ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
<210> 105 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
<400> 105						
gaagtgcagc	tgctggaaag	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	gcggcggctg	gaccctgtat	180
gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacetgggge	300
gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
<210> 106 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
<400> 106						
gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	gtgagcgcga	gcgtgggcga	tegegtgace	60
attacctgcc	gegegageea	gggcattagc	agctggctgg	cgtggtatca	gcagcgcccg	120
ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaccc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacag	cctgcagccg	240
gaagattttg	cgacctatta	ttgccagcag	gcggatagct	ttccgattgc	gtttggccag	300
ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
<210> 107 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapie	ens					
<400> 107						
	attacctgcc ggcaaagcgc cgctttagcg gaaaactttg ggcacccgcc <210> 105 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapid <400> 105 gaagtgcagc agctgcgcgg ccgggcaaag gcggatagcg ctgcagatga gatagctggg ctgcagatga gatagctggg <210> 106 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid <400> 106 gatatcaga attacctgcc ggcaaagcgc cgctttagcg gaagatttg ggcacccgcc <210> 107 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapid	attacetgee gegegageea ggcaaagege egaaactget egetttageg geageggeag gaaaactttg egacetatta ggcaceegee tggaaattaa <210> 105 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens <400> 105  gaagtgeage tgetggaaag agetgegegg egageggett eegggaaag geetggaatg geggatageg tgaaaggeeg etgeagatga acageetgeg gatagetggg getttgattt <210> 106 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapiens <400> 106  gatatteaga tgaceeagag attacetgee gegegageea geaaagege egaaactget egetttageg geageggeag gatagetttgeeggageea ggeaaagege egaaactget egetttageg geageggeag gaagattttg egacetatta ggeaceegee tggaaattaa <210> 107 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens	attacetgee gegegageea gggeattage ggcaaagege egaaaetget gatttatgat egetttageg geageggeag eggeacegat gaaaaetttg egaeetatta ttgeeageag ggcaceegee tggaaattaa a  <210> 105 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens  <400> 105  gaagtgeage tgetggaaag eggeggege agetgegeg egagegett tacetttage eegggaaag geetggaatg ggtgageage geggatageg tgaaaggeeg etttaceatt etgeagatga acageetgeg egeggaagat gatagetggg getttgattt ttggggeeag  <210> 106 <2211> 321 <212> ADN <213> Homo sapiens  <400> 106  gatatteaga tgaceeagag eeggaagat atacetgee gegegageea gggeattage ggeaaagege egaaaetget gattatgat egetttageg geaaetget gattatgat egetttageg geagegeag eggeacegat gaagattttg egaeetatta ttgeeageag ggeaceegee tggaaattaa a  <210> 107 <2211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens <400> 107 <2211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens	attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcagcc cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ggcacccgcc tggaaattaa a  <210> 105 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens  <400> 105  gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcgc ctggtgcagc agctgcgcgg cgagcggct tacctttagc gattatgaaa ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg  <210> 106 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapiens  <400> 106  gatattcaga tgacccagag cccgagcagc gtgagcgca attacctgcc gcgcgagcaa ggcattagc agctggctg ggcaaagcgc cgaaactgct gattatga agctggctgg ggcaaagcgc cgaaactgct gattatga gcgagcaccc cgctttagcg gcagcggcag cggcaccagat tttaccctga gaagattttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ggcacccgcc tggaaattaa a  <210> 107 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapiens	attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatea ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatgat gcgagcagcc tgcagagcgg cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattaacag gaaaactttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc ggcacccgcc tggaaattaa a  <210 > 105 <211 > 354 <212 > ADN <213 > Homo sapiens  <400 > 105  gaagtgcagc gcggaaag ggtgagcag ctggtgcag cggggatagct gcgggatagct tacctttagc gattatgaaa tggcgtggg ccgggatagct gcgggatagc gcgggatagct gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcgggatagc gcggatagc gcggatagc gcggatagc gcggatagc gcggatagc gcggatagcaga acagccagaa acagcaaaaa ctgcagaatg gcttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag c210 > 106 <211 > 321 <212 > ADN <213 > Homo sapiens  <400 > 106  gatattcaga tgacccagag cccgagcag gtgagcgca gcgtgggcga attacctgcc gcgcgagcaa acagcaaaaa gcgcaaaagca ggcaacctgg tgaccgtgag cgctttagct gattatgat gcgagcagca gcgtggcga attacctgcc gcgcgagca gggcattagc agctggctgg cgctttagca gcgcaaactgct gattatgat gcgagcaccc tgcagagcgg cgctttagcg gcaacctgg tgacccagat tttaccctga ccattaacag gaagattttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc ggcacccgcc tggaaattaa a  <210 > 107 <211 > 354 <212 > ADN <213 > Homo sapiens	<pre>&lt;210&gt; 105 &lt;211&gt; 354 &lt;212&gt; ADN &lt;213&gt; Homo sapiens </pre> <pre>&lt;400&gt; 105  gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcgc ctggtgcagc cgggcggcag cctggcctg agctgcgcgg cgagcggct tacctttagc gattatgaaa tggcgtgggt gcgccaggcg ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcagc attgtgccga gcggcggctg gaccctgtat gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat  ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gacctggggc gatagctggg gctttgattt ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc &lt;210&gt; 106 &lt;211&gt; 321 &lt;212&gt; ADN &lt;213&gt; Homo sapiens </pre> <400> 106  gatattcaga tgacccagag cccgagcag gtgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctgctgg cgtggtatca gcagccccg ggcaaagcgc cgaaactgct gattatgat gcgagcaccc tgcagagcg cgtgccgagc cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattaacag cctgcagccg gaagattttg cgacctatta ttgccagcag gcggatagct ttccgattgc gtttggccag ggcacccgcc tggaaattaa a  <210> 107  <211> 354  <212> ADN <213> Homo sapiens

	gaagtgcagc	tgctggaaag	caacaacaac	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	geggeggetg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acagcctgcg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagc	354
5	<210> 108 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 108						
	gatattcaga	tgacccagag	cccgagcagc	gtgagcgcga	gegtgggega	tegegtgace	60
	attacctgcc	gcgcgagcca	gggcattagc	agetggetgg	cgtggtatca	gcagcgcccg	120
	ggcaaagcgc	cgaaactgct	gatttatgat	gcgagcaccc	tgcagagcgg	cgtgccgagc	180
	cgctttagcg	gcagcggcag	cggcaccgat	tttaccctga	ccattaacag	cctgcagccg	240
	gaaaactttg	cgacctatta	ttgccagcag	geggataget	ttccgattac	ctttggccag	300
10	ggcacccgcc	tggaaattaa	a				321
15	<210> 109 <211> 354 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
	<400> 109						
	gaagtgcagc	tgctggaaag	cddcddcddc	ctggtgcagc	cgggcggcag	cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg	cgagcggctt	tacctttagc	gattatgaaa	tggcgtgggt	gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag	gcctggaatg	ggtgagcagc	attgtgccga	geggeggetg	gaccctgtat	180
	gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatt	agccgcgata	acagcaaaaa	caccctgtat	240
	ctgcagatga	acageetgeg	cgcggaagat	accgcggtgt	attattgcgc	gacctggggc	300
20	gatagctggg	gctttgattt	ttggggccag	ggcaccctgg	tgaccgtgag	cage	354
	<210> 110 <211> 321 <212> ADN <213> Homo sapid	ens					
25	<400> 110						

gatatt	caga t	gacc	caga	gcc	gago	agc	gtga	gcgc	ga ge	egtgg	gega	tcg	cgtg	acc		60
attacc	tgcc q	gegeg	agcca	a ggç	gcatt	agc	agct	ggct	gg c	gtggt	atca	gca	gaaa	ccg		120
ggcaaa	igege d	gaaa	ctgcl	t gat	ttat	gat	gcga	gcac	cc to	gcaga	agegg	r cgt	gccg	agc		180
cgcttt	ageg q	gcagc	ggca	a cad	gcacc	gat	ttta	ccct	ga c	catta	acaç	cct	gcag	ccg		240
gaagat	tttg	gacc	tatta	a ttç	rccag	rcag	gegg	atag	ct ti	tooga	attgo	gtt	tggc	cag		300
ggcaco	cgcc t	ggaa	attaa	a a												321
<210> 111 <211> 124 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 111																
\ <del>1</del> 002 111																
G] 1	lu Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly	
S€	er Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Arg	Tyr	
Il	Le Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val	
Se	er Ser 50	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Leu	Thr	Ser	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val	
L <sub>)</sub> 65	ys Gly 5	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80	
Le	eu Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	туг	Tyr 95	Суз	
A	la Arg	Glu	Phe 100	Glu	Asn	Ala	Tyr	His 105	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly 110	Met	Asp	
Va	al Trp	Gly 115	<b>Gl</b> n	Gly	Thr	Thr	Val 120	Thr	Val	Ser	Ser					
<210> 112 <211> 107 <212> PRT																

<213> Homo sapiens

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly 10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asp Ile Gly Asn Ala Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile Ser Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Tyr Asn Tyr Pro Arg 90 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg <210> 113 <211> 124 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 113 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Trp Tyr 25 Pro Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 40 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 70 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Trp Gly Tyr Ser Asn Tyr Val Met Asp Leu Gly Leu Asp 100 105 110 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115

<210> 114 <211> 107

5

10

```
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
```

5

10

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

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

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

Tyr Glu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile 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 Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

<210> 115 <211> 124 <212> PRT <213> Homo sapiens

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp 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

Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

_	<210> 116 <211> 107 <212> PRT <213> Homo	sapie	ens														
5	<400> 116																
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr 10	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 15	Gly
		Glu	Arg	Ala	Thr 20	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Ser	Val	Ser 30	Ser	Tyr
		Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Arg	Leu 40	Gly	Gln	Ser	Pro	Arg 45	Leu	Leu	Ile
		Туг	Asp 50	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala 55	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
		Glu	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ser	Tyr	Ser	Asn	Leu 95	Va]
10		Thr	Phe	Gly	Gln 100	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu 105	Ile	Lys					
10	<210> 117 <211> 124 <212> PRT																
15	<213> Homo	sapie	ens														

Glu Val Gln Leu Leu 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 Leu Tyr 20 25 30

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

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 Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Met Lys 100 105

<210> 119

<211> 124

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp 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 Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 120

<211> 107

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr 10	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro 15	Gly
	Glu	Arg	Ala	Thr 20	Leu	Ser	Сув	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Ser	Val	Ser 30	Ser	Tyr
	Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Arg	Leu 40	Gly	Gln	Ser	Pro	Arg 45	Leu	Leu	Ile
	Туг	<b>Asp</b> 50	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala 55	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala 60	Arg	Phe	Ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
	Lys	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ser	Tyr	Ser	Asn	Leu 95	Val
	Thr	Phe	Gly	Gln 100	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu 105	Ile	Lys					
5	<210> 121 <211> 124 <212> PRT <213> Homo	sapien	s													
	<400> 121															
		Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Glu 1	Val Leu			5			_		10					15	_
	Glu 1 Ser		Arg	Leu 20	5 Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	15 Trp	Tyr
	Glu 1 Ser Pro	Leu	Arg Gln 35	Leu 20 Trp	5 Ser Val	Cys Arg	<b>Ala</b> Gln	Ala Ala 40	Ser 25 Pro	Gly	Phe Lys	<b>T</b> hr	Phe Leu 45	Ser 30 Glu	15 Trp	Tyr Val
	Glu 1 Ser Pro	Leu Met	Arg Gln 35	Leu 20 Trp Ser	5 Ser Val Ser	Cys Arg Ser	Ala Gln Gly 55	Ala Ala 40	Ser 25 Pro	Gly Gly Thr	Phe Lys Tyr	Thr Gly Tyr 60	Phe Leu 45	Ser 30 Glu Asp	Trp Trp	Tyr Val
	Glu 1 Ser Pro Ser Lys 65	Leu Met Gly 50	Arg Gln 35 Ile Arg	Leu 20 Trp Ser	Ser Val Ser	Cys Arg Ser Ile 70	Ala Gln Gly 55	Ala Ala 40 Gly	Ser 25 Pro Gly	Gly Gly Thr	Phe Lys Tyr Ser 75	Thr Gly Tyr 60 Lys	Phe Leu 45 Ala Asn	Ser 30 Glu Asp	Trp Trp Ser	Tyr Val Val
10	Glu 1 Ser Pro Ser Lys 65	Leu Met Gly 50	Arg Gln 35 Ile Arg Met	Leu 20 Trp Ser Phe	Ser Val Ser Thr Ser 85	Cys Arg Ser Ile 70 Leu	Ala Gln Gly 55 Ser Arg	Ala Ala 40 Gly Arg Ala	Ser 25 Pro Gly Asp Glu	Gly Gly Thr Asn Asp 90 Val	Phe Lys Tyr Ser 75 Thr	Thr Gly Tyr 60 Lys Ala	Phe Leu 45 Ala Asn Val	Ser 30 Glu Asp Thr Tyr	Trp Trp Ser Leu Tyr 95	Tyr Val Val Tyr 80

5	<210> 123 <211> 103 <212> PR <213> Ho	7 ?T	apiens	6													
	<400> 122	2															
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr 10	Leu	Ser	Leu	Ser	Ala 15	Gly
	ı	G1u	Arg	Ala	Thr 20	Leu	Ser	Cys	Arg	<b>Ala</b> 25	Ser	Gln	Thr	Val	Ser 30	Ser	Ser
		Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	His	Lys	Pro 40	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg 45	Leu	Leu	Ile
		Tyr	<b>Gl</b> u 50	Thr	Ser	Asn	Arg	<b>Ala</b> 55	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro 80
	ı	Glu	Asp	Phe	Ala	Val 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His 90	Arg	Ser	Aşn	Trp	Pro 95	Pro
10		Thr	Phe	Gly	Pro 100	Gly	Thr	Lys	Val	<b>Asp</b> 105	Ile	Lys					
	<210> 123 <211> 124 <212> PR <213> Ho	4 ?T	apiens	3													
15	<400> 123	3															
		Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	,	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Trp	Tyr
	:	Pro	Met.	Gln 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
		Ser	Gly 50	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly 55	Gly	Gly	Thr	Tyr	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95 Ala Arg Asp Trp Gly Tyr Ser Asn Tyr Val Met Asp Leu Gly Leu Asp 100 105 110 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 <210> 124 <211> 107 5 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 124 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Ala Gly 5 10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Ser Ser 20 25 Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Glu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly 50 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro 70 65 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys 100 10 <210> 125 <211> 124 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 125 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp 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 Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 126

<211> 107

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

<400> 126

Asp Ile Gln Met 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 Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala 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 Ser Tyr Ser Asn Leu Val 85 90 95

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

<210> 127

5	<211> 126 <212> PRT <213> Homo sapiens																
5	<400> 12	400> 127															
		Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
		Ser	Leu	Arg	<b>L</b> eu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Asn	Tyr
		Met	Met	Thr 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
		Ser	Gly 50	Ile	Tyr	Pro	Ser	<b>Gly</b> 55	Gly	Phe	Thr	<b>Gl</b> n	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
		Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	I <b>l</b> e 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
		Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Thr	Tyr	Туг 95	Cys
		Ala	Arg	Asp	Ala 100	Ser	Asp	Val	Trp	Leu 105	Arg	Phe	Arg	Gly	Gly 110	Gly	Ala
		Phe	Asp	Ile 115	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr 120	Met	Val	Thr	Val	Ser 125	Ser		
10	<210> 12 <211> 10 <212> P <213> H	07 RT	apiens	s													
15	<400> 12	28															

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

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr 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 Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 129

<211> 124

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

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

		Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Arg	Tyr
		Ile	Met	His 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	<b>Leu</b> <b>4</b> 5	Glu	Trp	Val
		Ser	Ser 50	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Leu	Thr	Ser	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
		Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
		Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
		Ala	Arg	Glu	Phe 100	Glu	Asn	Ala	Tyr	His 105	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly 110	Met	Asp
		Val	Trp	Gly 115	Gln	Gly	Thr	Thr	Val 120	Thr	Val	Ser	Ser				
5	<210> 1 <211> 1 <212> F <213> F	107 PRT	sapiens	s													
	<400> 1	30															
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
10		Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gly	Asp	Ile	Gly 30	Asn	Ala
10		Leu	Gly	Trp 35		Gln	Gln	Lys	Pro 40		Lys	Ala	Pro	Arg 45		Leu	Ile
		Ser	Asp 50	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln 55	Ser	Gly	Val	Pro	Leu 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
		Glu	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln 90	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Pro 95	Arg
		Thr	Phe	Gly	Gln 100	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu 105	Ile	Arg					

<210> 131

```
<211> 124
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
5
       <400> 131
             Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
              Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
              Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                                           40
              Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
             Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
              Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                                                   90
             Ala Arg Glu Phe Glu Asn Ala Tyr His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
             Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
                      115
       <210> 132
10
       <211> 107
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
       <400> 132
15
```

	rea	GIII	Met.	ASII	85	пеа		71_0	014	90			***	-1-	95	CyS
	T	Gln	Mot	λan	Sor	T.o.11	Ara	Δla	Glu	Δen	Thr	Δla	Va1	Tyr	Tur	Cve
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Phe 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
	Ser	Phe 50	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Thr	Thr	Phe	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Gly	Met	Ile 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Glu	Туг
	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
<400> 13	33															
<210> 13 <211> 13 <212> P <213> H	26 RT	apiens	S													
		Phe	Gly	Gln 100	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu 105	Ile	Arg					
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln 90	Gly	Tyr	Aşn	Tyr	Pro 95	Arg
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
	Ser	Asp 50	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln 55	Ser	Gly	Val	Pro	Leu 60	Arg	Ph€	Ser	Gly
	Leu	Gly	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg 45	Leu	Leu	Ile
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gly	Asp	Ile	<b>Gly</b> 30	Asn	Ala
	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly

5

10

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120 125

<210> 134 <211> 107

```
<212> PRT
       <213> Homo sapiens
5
       <400> 134
              Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
                                                   10
              Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asp Asp
              Phe Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
                                           40
              Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
              Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
              Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
              Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
10
       <210> 135
       <211> 124
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
15
       <400> 135
              Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                              5
                                                   10
              Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
                          20
                                               25
              Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                      35
                                           40
```

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Asp Thr Asp 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 95 90 Ala Arg Glu Arg Thr Met Val Arg Asp Pro Arg Tyr Tyr Gly Met Asp 100 105 110 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser <210> 136 <211> 107 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 136 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly 10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Leu Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly 50 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Leu Val 90 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 100 105 10 <210> 137 <211> 120 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 137

Glu Val Gln Leu Leu 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 Gln Tyr 20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val 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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Trp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Aşn	Tyr

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 139 <211> 120 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

5

		Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
		Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr
		Gly	Met	<b>Asp</b> 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
		Ser	Gly 50	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
		Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
		Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
		Thr	Arg	Gly	Gly 100	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr 105	Gly	Met	Asp	Val	Trp 110	Gly	Gln
		Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120								
5	<210> 1 <211> 1 <212> P <213> H	07 PRT	apiens	s													
	<400> 1	40															
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
		Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	<b>A</b> la 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Asn	Tyr
		Leu	Asn	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
10		Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	75	Ser	Ser	Leu	G <b>l</b> n	Pro 80
		Glu	Asp	Ile	Ala	Thr 85	Tyr	Туг	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asp	Asn	Leu	Pro 95	Val
		Thr	Phe	Gly	Gly 100	_	Thr	Lys	Val	Glu 105		Lys					

<210> ° <211> ° <212> I <213> <i>I</i>	120 PRT	sapiens	s													
<400>	141															
	Glu 1	Val	<b>Gl</b> n	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr
	Gly	Met	Asp 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Gly 50	Ile	Gly	Pro	Ser	<b>Gly</b> 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Туг 80
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
	Thr	Arg	Gly	Gly 100	Pro	Tyr	Trp	Tyr	Tyr 105	Gly	Met	Asp	Val	Trp 110	Gly	<b>Gl</b> n
	Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120								
<210> ° <211> ° <212> I <213> I	107 PRT	sapiens	S													
<400>	142															
	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gl

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

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

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

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

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

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

<210> 143

<211> 120

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Glu Val Gln Leu Leu 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 Gln Tyr 20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val 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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120 <210> 144 <211> 107

```
<212> PRT
       <213> Homo sapiens
5
       <400> 144
             Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
             Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
             Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
                                           40
                                                               45
              Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                  50
              Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
                                  70
                                                       75
             Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val
                                                   90
              Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                          100
       <210> 145
10
       <211> 120
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
15
       <400> 145
             Glu Val Gln Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
                              5
                                                   10
                                                                       15
              Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
                          20
                                               25
             Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                      35
                                           40
             Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
                  50
                                      55
             Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
                                  70
                                                       75
```

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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 146

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

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

1 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 147

10

<211> 120

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

Glu Val Gln Leu Leu 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 Gln Tyr 20 25 30

Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val 50 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

Thr Arg Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 148

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 149

<211> 120

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	G1u	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr
	Gly	Met	<b>Asp</b> 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu <b>4</b> 5	Glu	Trp	Val
	Ser	Gly 50	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
	Thr	Arg	Gly	Gly 100	Pro	Tyr	Tyr	Arg	Tyr 105	Gly	Met	Asp	Val	Trp 110	Gly	Gln
	Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120								
	)7 RT	apien	s													
15		•														
	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Asn	Tyr
	Leu	Asn	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
	Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	<b>Asp</b> 70	Phe	Thr	Phe	Thr	I <b>l</b> e 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Val

<210> <211> <212> <213>

<400>

5

10

90

95

85

#### Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105

<210> 151 <211> 120 5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu 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 Gln Tyr 20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val 50 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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 152

10

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 152

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

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

50

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 70 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val 90 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 <210> 153 <211> 120 <212> PRT 5 <213> Homo sapiens <400> 153 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln 100 105 110 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120 10 <210> 154 <211> 107 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 154

Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	<b>Al</b> a 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Asn	Туг
Leu	Asn	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro 95	Val
Thr	Phe	Gly	Gly 100	Gly	Thr	Lys	Val	Glu 105	Ile	Lys					
155 120 PRT Homo s	sapien	s													
155															
<b>Gl</b> u 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	<b>Gly</b> 15	Gly
Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Суз	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Туг
Gly	Met	Asp 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
Ser	<b>Gly</b> 50	Ile	Gly	Pro	Ser	<b>Gly</b> 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Ту:
Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Thr	Arg	Gly	<b>Gly</b> 100	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	<b>Gl</b> n 105	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	<b>Gl</b> r

<210> <211>

<212> <213>

<400>

5

10

#### Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 156 <211> 107 5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

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

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

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

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

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

<210> 157

10

<211> 120

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<b>Gl</b> u 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly

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

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

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val 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

Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Lys Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

	Asp 1	Ilę	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Asn	Tyr
	Leu	Asn	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
	Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80
	Glu	Asp	Ilę	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro 95	Val
	Thr	Phe	Gly	Gly 100	Gly	Thr	Lys	Val	Glu 105	Ile	Lys					
<210> 15 <211> 12 <212> PF <213> He	20 RT	apiens	5													
<400> 15	59															
	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr

Gly Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Val 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 Thr Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln 100 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 <210> 160 <211> 107 5 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 160 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr 20 25 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 70 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Val 90 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 10 <210> 161 <211> 120 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 161

	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Сув	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Gln	Tyr
	Gly	Met	Asp 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Gly 50	Ile	Gly	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Ser	Thr	Val	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
	Thr	Arg	Gly	Gly 100	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Tyr 105	Gly	Met.	Asp	Val	Trp 110	Gly	Gln
	Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120								
<210> 16 <211> 10 <212> PF <213> Ho	)7 RT	apiens	;													
<400> 16	62															
	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Gln	<b>A</b> la 25	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser 30	Asn	Tyr
	Leu	Asn	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
	Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu 55	Thr	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile 75	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro 80

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

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

<210> 163

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Glu Val Gln Leu Leu 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

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

Ser Ser Ile Trp Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val50 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 Glu Val Gly Ala Ala Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120

<210> 164

10

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<400> 164

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 70 75 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Leu 90 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys 100 <210> 165 <211> 122 5 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 165 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 40 Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 90 Ala Lys Asp Lys Ala Val Ala Gly Met Gly Glu Ala Phe Asp Ile Trp 100 105 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120 10 <210> 166 <211> 107 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens

<400> 166

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

5 <210> 167

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	\$er	Gly	Gly	Gly	Lęu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	

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

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

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu 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 Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser 115

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Val	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gl
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser 30	Ser	Trp
	Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
	Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Thr	Leu	<b>Gl</b> n 55	Ser	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro 80
	Glu	. Asn	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asp	Ser	Phe	Pro 95	Il€
	Ala	Phe	Gly	Gln 100	_	Thr	Arg	Leu	Glu 105		Lys					
<210> 169 <211> 125 <212> PRT <213> Homo sapiens																
<400> 1	69															
	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	<b>Gl</b> u	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	<b>Gl</b> n	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	<b>Le</b> u 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Pro	Tyr
	Asp	Met	Tyr 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Tyr 50	Ile	Trp	Ser	Ser	Gly 55	Gly	Ile	Thr	<b>Gl</b> n	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val

70

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ala Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Arg Pro Asp Ala Phe 100 105 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120 125 <210> 170 <211> 107 5 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 170 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr 20 25 Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile 40 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 70 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr 90 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys 100 10 <210> 171 <211> 125 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 171 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 10

•	Ser	Leu	Arg	<b>Leu</b> 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	His	Tyr
:	Ser	Met	<b>Gl</b> n 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
:	Ser	Ser 50	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly 55	Gly	Tyr	Thr	Met	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
:	Leu	<b>Gl</b> n	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	<b>Gl</b> u	Asp 90	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr 95	Cys
	Ala	Arg	Glu	Lys 100	Ala	Ser	Asp	Leu	Ser 105	Gly	Thr	Tyr	Ser	Glu 110	Ala	Leu
;	Asp	Tyr	Trp 115	Gly	<b>Gl</b> n	Gly	Thr	Leu 120	Val	Thr	Val	Ser	Ser 125			
<210> 172 <211> 108 <212> PR <213> Ho	В :Т	apiens	3													
<400> 172	2															
	_															
		Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
1	Asp 1				5					10				Ser Asp 30	15	
1	Asp 1 Asp	Arg	Val	Thr 20	5 Ile	Thr	Cys	Gln	<b>Al</b> a 25	10 Ser	Gln	Asp	Ile	Asp	15 Tyr	Tyr
1	Asp 1 Asp Leu	Arg Asn	Val Trp 35	Thr 20 Tyr	5 Ile Gln	Thr Gln	Cys Gln	Gln Pro 40	Ala 25 Gly	10 Ser Lys	Gln Ala	<b>As</b> p Pro	Ile Gln 45	<b>Asp</b> 30	15 Tyr Leu	Tyr Ile
1 2	Asp 1 Asp Leu	Arg Asn Asp 50	Val Trp 35	Thr 20 Tyr Ser	5 Ile Gln Asn	Thr Gln Leu	Cys Gln Glu 55	Gln Pro 40 Thr	Ala 25 Gly Gly	10 Ser Lys Val	Gln Ala Pro	Asp Pro Ser 60	Ile Gln 45 Arg	Asp 30 Leu	15 Tyr Leu Ser	Tyr Ile Gly
1	Asp 1 Asp Leu Fyr Ser 65	Arg Asn Asp 50 Gly	Val Trp 35 Ala	Thr 20 Tyr Ser Gly	5 Ile Gln Asn	Thr Gln Leu Asp 70	Cys Gln Glu 55 Phe	Gln Pro 40 Thr	Ala 25 Gly Gly Phe	10 Ser Lys Val	Gln Ala Pro Ile 75	Asp Pro Ser 60	Ile Gln 45 Arg Ser	Asp 30 Leu Phe	15 Tyr Leu Ser	Tyr Ile Gly Pro

<210> 173 <211> 121 <212> PRT

<213> Homo sapiens

```
5
       <400> 173
             Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
             Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
             Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                                          40
             Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Trp Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
                                      55
             Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
             Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                                                  90
             Ala Arg Glu Gly Val Ala Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
                                              105
             Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
       <210> 174
10
       <211> 107
       <212> PRT
       <213> Homo sapiens
15
       <400> 174
             Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
                              5
                                                  10
             Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
                         20
                                              25
             Leu Asn 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
```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro 90 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile 100 <210> 175 <211> 118 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 175 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 Leu Val Thr Val Ser Ser 115 <210> 176 <211> 107 <212> PRT <213> Homo sapiens

10

15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

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

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

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

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 177

<211> 118

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

Glu Val Gln Leu Leu 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 Tyr 20 25 30

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

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu 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 Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser 115

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

5

<213> Homo sapiens

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg 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 Asn Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80

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

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 179

<211> 118

<212> PRT

5

10

<213> Homo sapiens

<400> 179

Glu Val Gln Leu 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 Tyr 20 25 30

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

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu 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 Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser 115

		Glu	Met	Ala 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Va]
		Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Asp	Туі
		Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gl
15	<400>	181															
10	<210> <211> <212> <213>	118 PRT	sapien	s													
40		Ala	Phe	Gly	Gln 100	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu 105	Ile	Lys					
		Glu	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asp	Ser	Phe	Pro 95	Ile
		Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro 80
		Tyr	<b>Asp</b> 50	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln 55	Ser	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
		Leu	Ala	Trp 35	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
		Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser 30	Ser	Trp
		Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Val	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
	<400>	180															
5	<210><211><212><213>	107 PRT	sapien	s													

## ES 2 698 950 T3

55

Ser Ser Ile Val Pro Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 70 75 80 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 90 95 Ala Thr Trp Gly Asp Ser Trp Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr 100 105 Leu Val Thr Val Ser Ser 115 <210> 182 <211> 107 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 182 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly 5 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 40 45 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro 65 70 Glu Asn Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Ile 90 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 10 100 <210> 183 <211> 118 <212> PRT 15 <213> Homo sapiens <400> 183

## ES 2 698 950 T3

	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser 30	Asp	Tyr
ı	Glu	Met	<b>Ala</b> 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
	Ser	Ser 50	Ile	Val	Pro	Ser	<b>Gly</b> 55	Gly	Trp	Thr	Leu	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
:	Leu	Gln	Met	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
	Ala	Thr	Trp	Gly 100	Asp	Ser	Trp	Gly	Phe 105	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln 110	Gly	Thr
:	Leu	Val	Thr 115	Val	Ser	Ser										
184 107 PRT Homo sapiens																
184																
	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser 10	Val	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly
	Asp	Arg	Val	Thr 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser 30	Ser	Trp
	Leu	Ala	Trp 35	Туг	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys 45	Leu	Leu	Ile
	Tyr	Asp 50	Ala	Ser	Thr	Leu	<b>Gl</b> n 55	Ser	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 70	Phe	Thr	Leu	Thr	I <b>le</b> 75	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro 80
,	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Ala	Asp	Ser	Phe	Pro 95	Ile

<210> <211> <212>

<213>

<400>

5

10

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys 100 105

## **REIVINDICACIONES**

- 1. Anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa (FXIa) y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende la SEQ ID NO: 19 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable y la SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para la cadena pesada variable.
- Anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende como CDRH1 la SEQ ID NO: 21, como CDRH2 la SEQ ID NO: 22 y como CDRH3 la SEQ ID NO: 23 y como CDRL1 la SEQ ID NO: 24, como CDRL2 la SEQ ID NO: 25 y como CDRL3 la SEQ ID NO: 26.
  - 3. Anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende la SEQ ID NO: 27 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena ligera variable y la SEQ ID NO: 20 para la secuencia de aminoácidos para el dominio de cadena pesada variable.
    - 4. Anticuerpo monoclonal humano capaz de unirse con el factor XIa y fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende como CDRH1 la SEQ ID NO: 21, como CDRH2 la SEQ ID NO: 22 y como CDRH3 la SEQ ID NO: 23 y como CDRL1 la SEQ ID NO: 24, como CDRL2 la SEQ ID NO: 25 y como CDRL3 la SEQ ID NO: 28.
    - 5. Composición farmacéutica que comprende un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 6. Un medicamento que comprende un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
  - 7. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo según las reivindicaciones 1 a 4.
  - 8. Un vector que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 7.
  - 9. Una célula hospedadora que comprende el vector de la reivindicación 8.
- 10. Un procedimiento de uso de la célula hospedadora según la reivindicación 8 para producir un anticuerpo según
   una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende cultivar la célula hospedadora en condiciones adecuadas y recuperar dicho anticuerpo.
  - 11. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedad relacionada con la coagulación en seres humanos o animales.

25

10

Figura 1

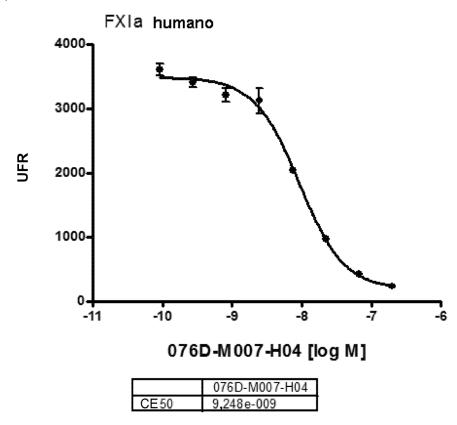


Figura 2

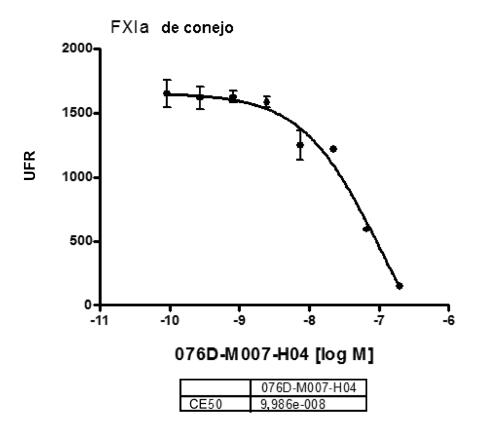


Figura 3

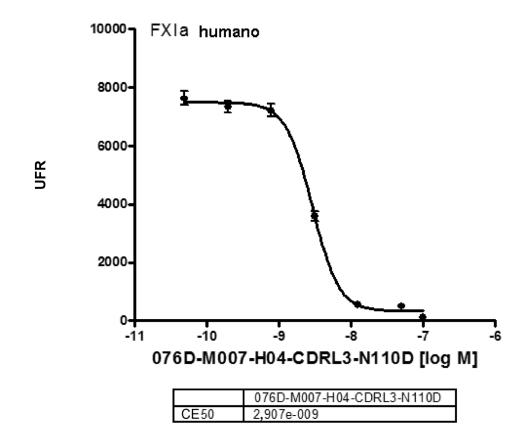


Figura 4

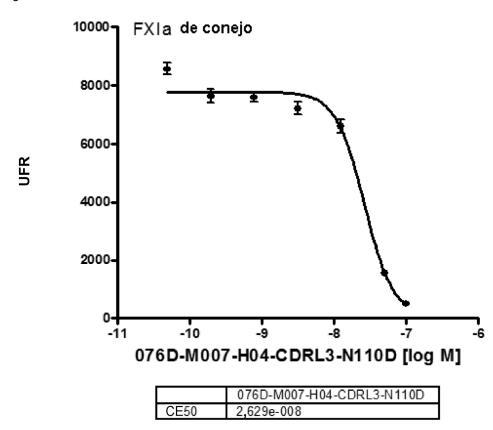


Figura 5

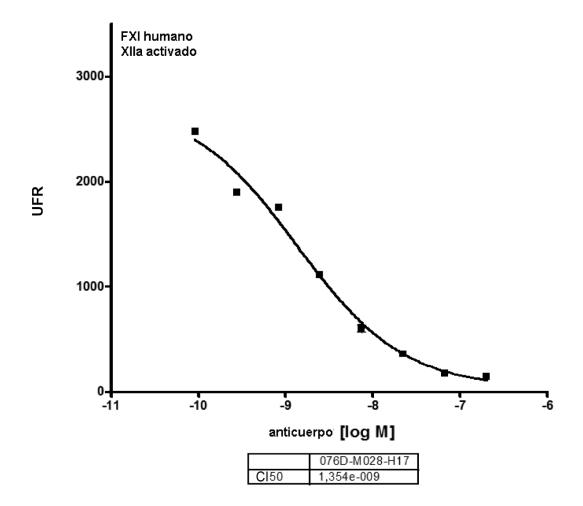


Figura 6

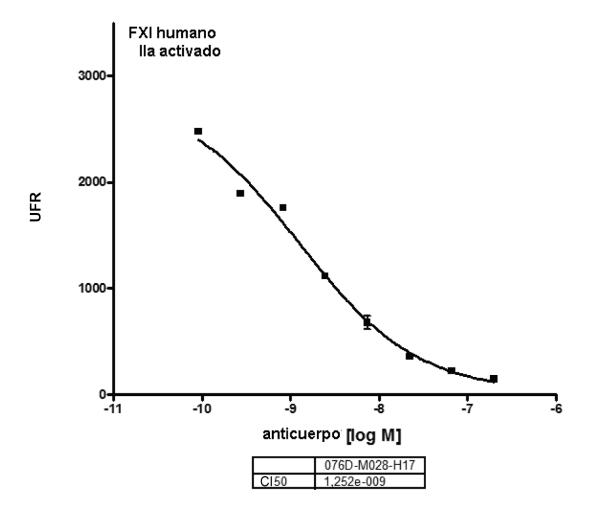


Figura 7

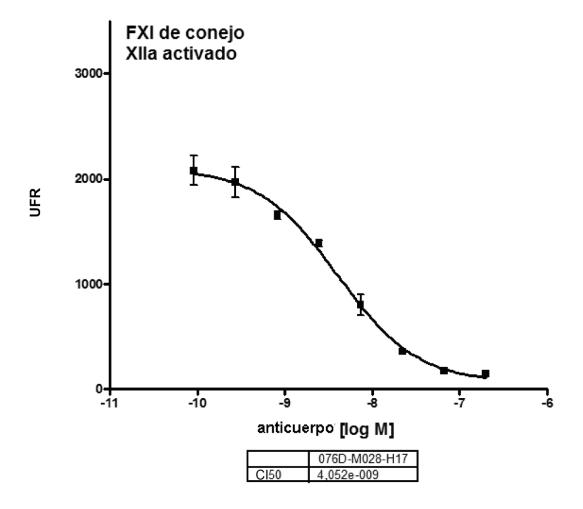


Figura 8

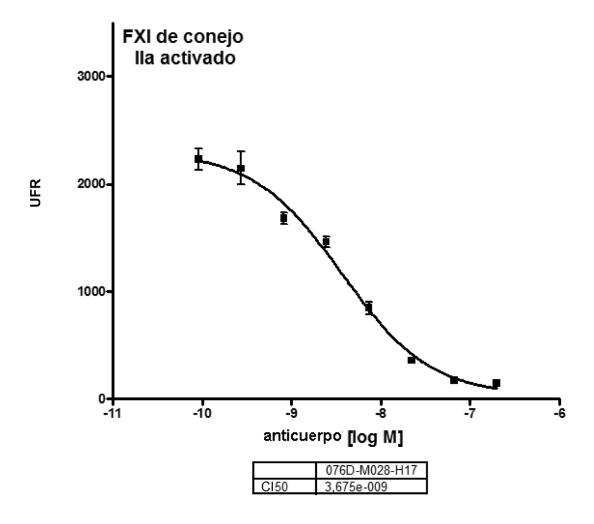


Figura 9

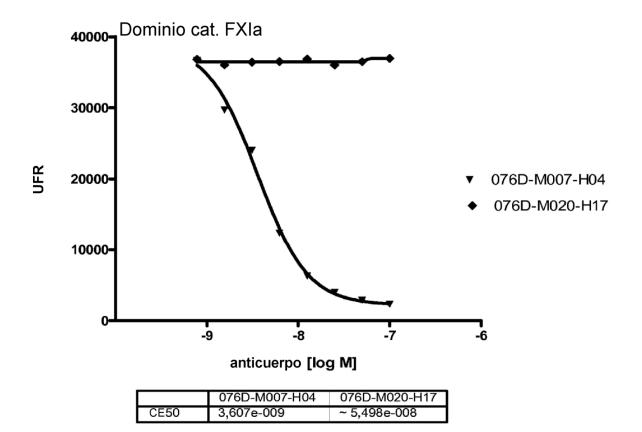
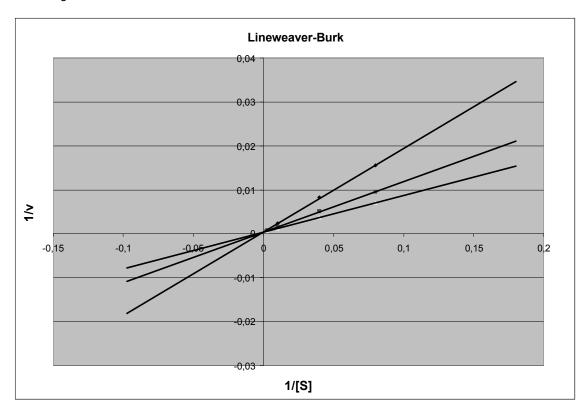
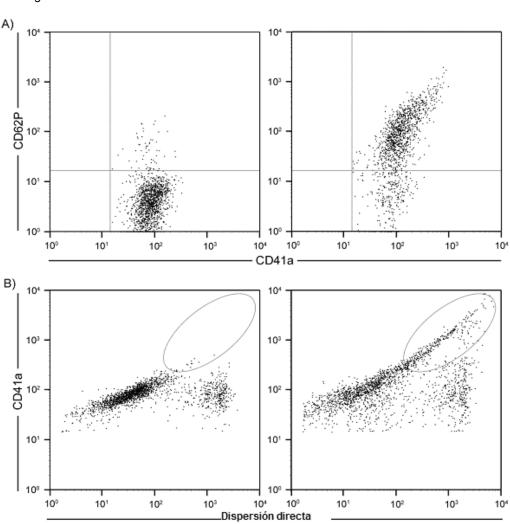
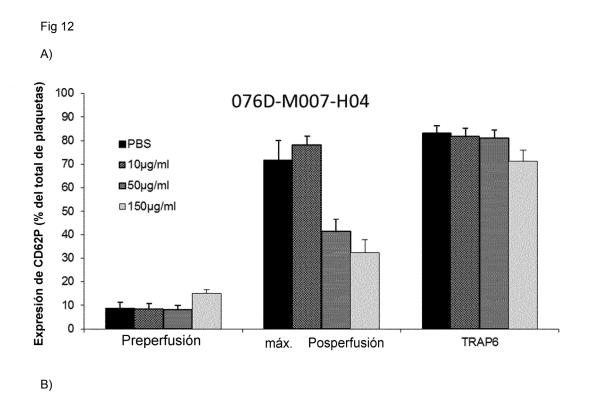


Figura 10









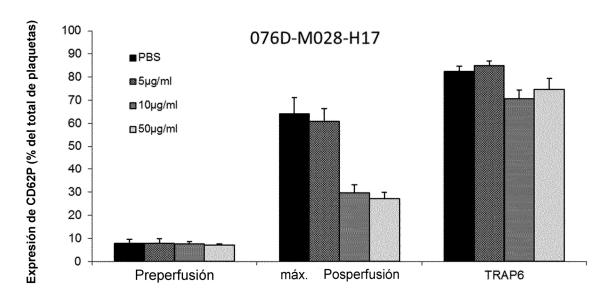
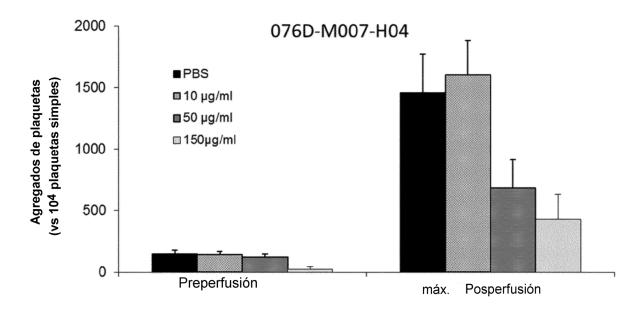


Fig 13 A)



B)

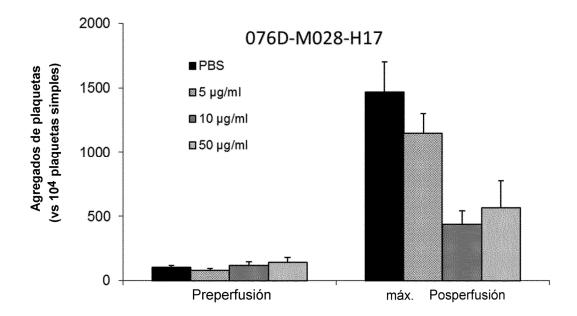
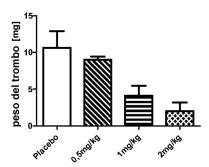


Figura 14

a)



b)

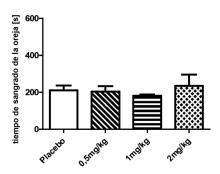
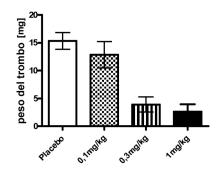


Figura 15

a)



b)

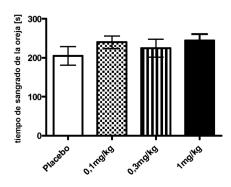
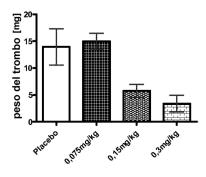


Figura 16

a)



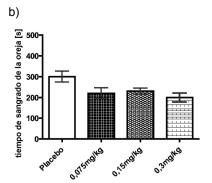


Figura 17

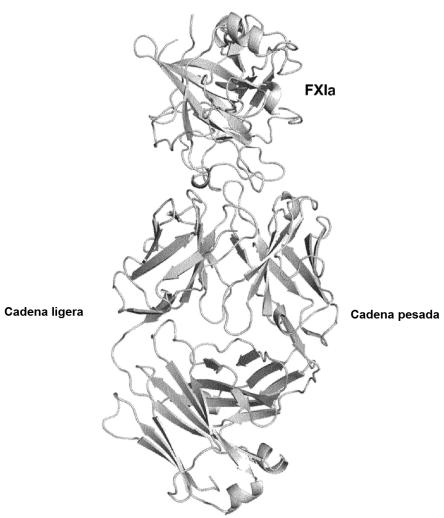


Figura 18a



Figura 18b

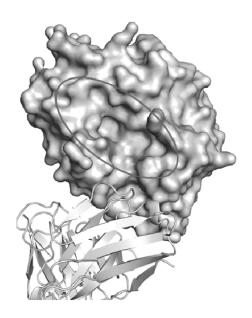
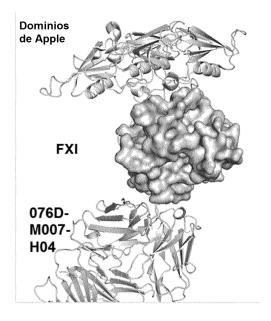


Figura 19a



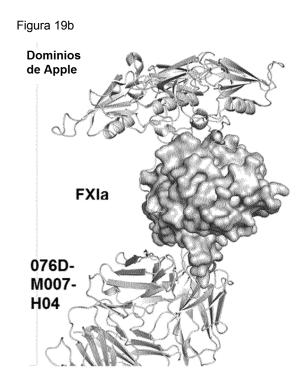


Figura 20

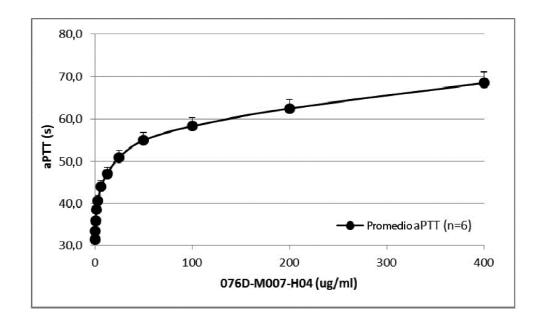


Figura 21

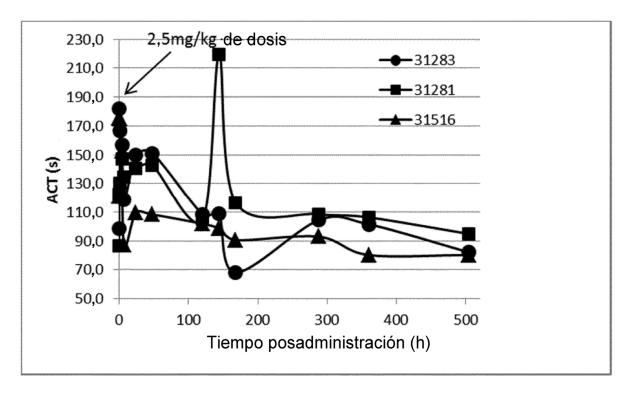


Figura 22

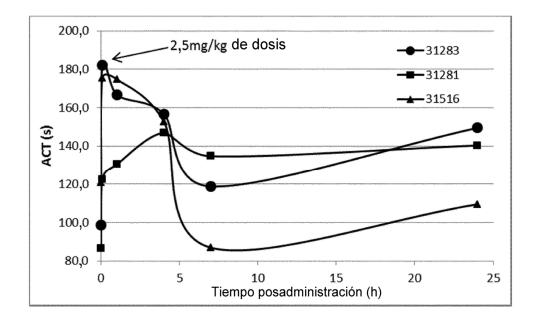


Figura 23

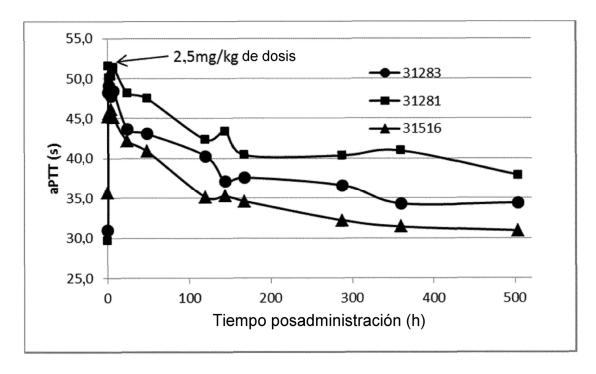


Figura 24

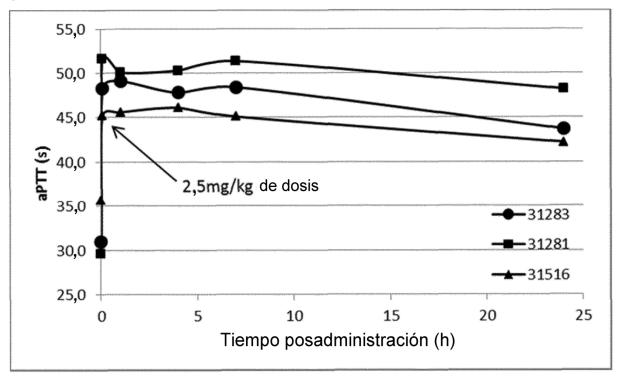


Figura 25

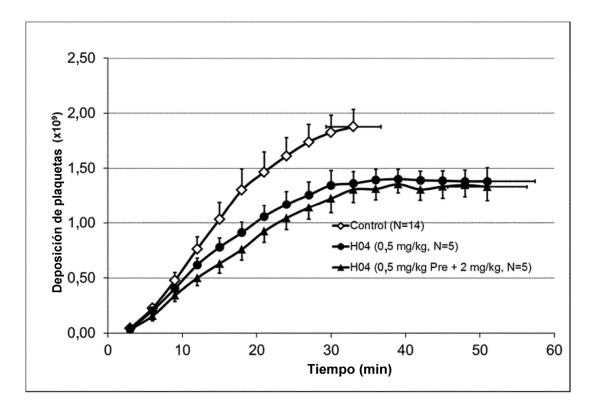


Figura 26

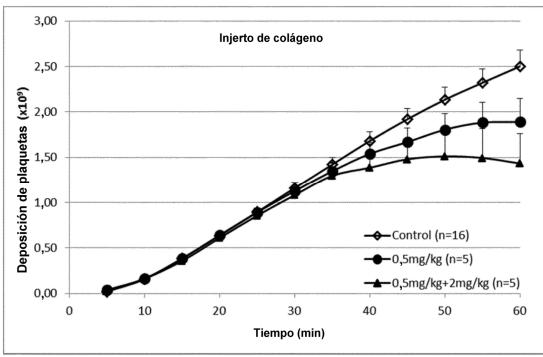


Figura 27

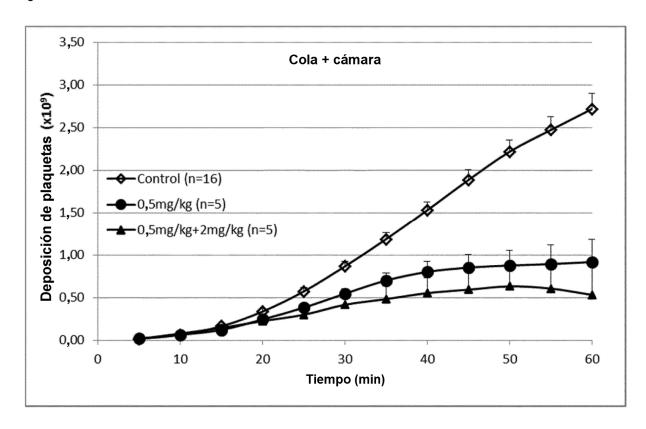


Figura 28

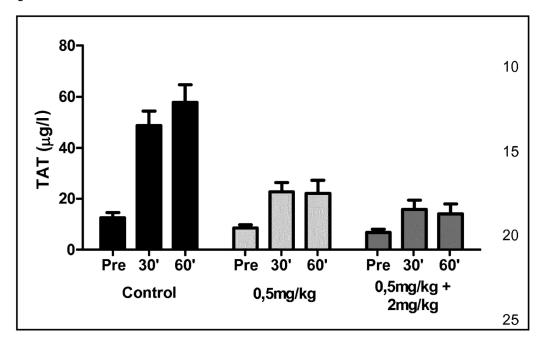


Figura 29

