

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 731**

51 Int. Cl.:

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 14/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007** **E 15184078 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019** **EP 3020729**

54 Título: **Anticuerpos frente a la IL-22 humana y sus usos**

30 Prioridad:

21.02.2006 US 774596 P

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

24.01.2020

73 Titular/es:

**WYETH LLC (50.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US y
MEDIMMUNE LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LI, JING;
MINTER, RALPH R.;
GILL, DAVINDER S.;
VELDMAN, GEERTRUIDA M.;
FOUSER, LYNETTE A.;
VALGE-ARCHER, VIIA;
LOWE, DAVID C.;
RUSSELL, CAROLINE S.;
COHEN, SUZANNE E. y
THOM, ALBERT B.**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 738 731 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos frente a la IL-22 humana y sus usos

5 **Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas****Campo técnico**

10 La presente invención se refiere a anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos humanos, y sus fragmentos de unión a antígeno que unen interleucina-22 (IL-22), en particular, IL-22 humana. Los anticuerpos divulgados en el presente documento son útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de trastornos asociados a IL-22, por ejemplo, trastornos autoinmunitarios, incluyendo artritis.

Antecedentes de la invención

15 Los antígenos inician respuestas inmunitarias y activan las dos poblaciones más grandes de linfocitos: linfocitos T y linfocitos B. Tras encontrar un antígeno, los linfocitos T proliferan y se diferencian en células efectoras, mientras que los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Estas células efectoras segregan y/o responden a las citocinas, que son proteínas pequeñas (< aproximadamente 30 kDa) segregadas por
20 linfocitos y otros tipos de células.

La interleucina-22 (IL-22) es una citocina de clase II que muestra homología de secuencia con IL-10. Su expresión está regulada por incremento en linfocitos T por IL-9 o por ConA (Dumoutier L. y col. (2000) Proc Natl Acad Sci EE. UU. 97(18): 10144-9). Estudios adicionales han demostrado que la expresión de ARNm de IL-22 se induce *in vivo* en
25 respuesta a la administración de LPS y que IL-22 modula parámetros indicadores de una respuesta de fase aguda (Dumoutier L. y col. (2000); Pittman D. y col. (2001) Genes and Immunity 2:172). Además, IL-22 potencia la expresión de péptidos antimicrobianos asociados con la defensa del huésped, incluyendo β -defensina, S100A7, S100A8 y S100a. Wolk y col., Immunity, 21:241-54 (2004); Boniface y col., J. Immunol. 174:3695-3702 (2005); Liang y col., J. Exp. Med., 203 (10):2271-79 (2006). Tomadas conjuntamente, estas observaciones indican que IL-22 juega
30 un papel en la inflamación (Kotenko S.V. (2002) Cytokine & Growth Factor Reviews 13(3): 223-40).

Se cree que IL-22 se une a un complejo receptor que consiste en IL-22R e IL-10R2, dos miembros de la familia de receptores de citocinas de tipo II (CRF2) (Xie M.H. y col. (2000) J Biol Chem 275(40):31335-9; Kotenko S.V. y col. (2001) J Biol Chem 276(4): 2725-32). Ambas cadenas del receptor de IL-22 se expresan constitutivamente en varios
35 órganos. Las líneas celulares epiteliales derivadas de estos órganos responden frente a IL-22 *in vitro* (Kotenko S.V. (2002) Cytokine & Growth Factor Reviews 13(3): 223-40). IL-22 induce la activación de las rutas de JAK/STAT3 y de ERK, así como intermedios de otras rutas de MAPK ((Dumoutier L. y col. (2000) *supra*; Xie M.H. y col. (2000) *supra*; Dumoutier L. y col. (2000) J Immunol 164(4):1814-9; Kotenko S.V. y col. (2001) J Biol Chem 276(4):2725-32; Lejeune, D. y col. (2002) J Biol Chem 277(37): 33676-82).

40 Los miembros de CRF2 son receptores para IFN α/β , IFN γ , factor de coagulación VIIa, IL-10 y las proteínas relacionadas con IL-10 IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, así como las citocinas similares a iFn identificadas recientemente, IL-28 e IL-29 (Kotenko S.V. (2002) Cytokine & Growth Factor Reviews 13(3): 223-40; Kotenko, S.V. y col. (2000) Oncogene 19(21):2557-65; Sheppard, P. y col. (2003) Nature Immunology 4(1):63-8; Kotenko, S.V. y col. (2003) Nature Immunology 4(1):69-77). Además de estos receptores de membrana, la familia CRF2 incluye también una proteína soluble, proteína de unión a IL-22 (IL-22BP), que es específica para IL-22 y bloquea su actividad (Dumoutier, L. y col. (2001) J Immunol 166(12):7090-5; Kotenko, S.V. y col. (2001) J Immunol 166(12):7096-103; Xu, W, y col. (2001) Proc Natl Acad Sci USA 98(17): 9511-6; Gruenberg, B.H. y col. (2001) Genes & Immunity 2(6):329-34; Wei C-C y col. (2003) Genes & Immunity 4: 204-211). Aunque el complejo receptor de IL-22 es especial para IL-
50 22, cada cadena (es decir, IL-22R e IL-10R2) se comparte por otros miembros de CRF2 para definir receptores funcionales para otras citocinas, incluyendo IL-20, IL-24 (IL-22R/IL-20R2), IL28, IL29 (IFN- γ R1/IL-10R2) e IL-10 (IL-10R1/IL-10R2) (Dumoutier, L. y col. (2001) J. Immunol. 167(7): 3545-9; Wang, M. y col. (2002) J Biol Chem 277(9): 7341-7; Parrish-Novak, J. y col. (2002) J Biol Chem 277(49): 47517-23; Kotenko S.V. y col. (1997) EMBO J. 16(19): 5894-903; Spencer, S.D. y col. (1998) J Exp Med 187(4):571-8).

55 Ambas cadenas del receptor CRF2 compuesto son necesarias para la transducción de señales. Una cadena del receptor compuesto se ha definido históricamente como una cadena de unión a ligando (por ejemplo, IFN γ R1) basándose en su alta afinidad por la citocina. La otra cadena (por ejemplo, IFN γ R2) se ha caracterizado como una cadena colaboradora o accesoria y muestra una afinidad mínima por la citocina sola (Kotenko, S.V. y col. (2000) Oncogene 19(21):2557-65). Para IL-22, IL-22R es la subunidad del receptor de alta afinidad, uniéndose IL-10R2 posteriormente al complejo IL-22/IL-22R (Li, J. y col. (2004) Int. Immunopharmacol. 4(5): 673-708; Logsdon, N. J. y col. (2002) J. Interferon Cytokine Res 22(11):1099-1112).

Sumario de la invención

65 Los anticuerpos de la presente invención se definen por las reivindicaciones.

La presente invención se refiere, al menos en parte, a agentes de unión a IL-22 tales como anticuerpos y sus fragmentos de unión a antígeno que se unen a interleucina-22 ("IL-22"), en particular, IL-22 humana, con alta afinidad y especificidad. Los anticuerpos y sus fragmentos de unión a antígeno de la presente invención se denominan también en el presente documento "anticuerpos anti-IL22" y "sus fragmentos", respectivamente. En una realización, el anticuerpo o su fragmento reduce, inhibe o antagoniza la actividad de IL-22. Tales anticuerpos pueden usarse para regular respuestas inmunitarias o trastornos asociados con IL-22 antagonizando la actividad de IL-22. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-IL-22 puede usarse diagnóticamente o como un anticuerpo dirigido para suministrar un agente terapéutico o citotóxico a una célula que expresa IL-22. Por tanto, los anticuerpos anti-IL-22 de la invención son útiles para el diagnóstico, tratamiento y/o prevención de trastornos asociados con IL-22, por ejemplo, trastornos autoinmunitarios, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis asociada a lupus o espondilitis anquilosante), esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, VIH, síndrome de Sjogren, vasculitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis, diabetes mellitus (tipo I); afecciones inflamatorias de, por ejemplo, la piel (por ejemplo, psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), el sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis) y el páncreas (por ejemplo, pancreatitis); trastornos cardiovasculares, por ejemplo, trastornos metabólicos del colesterol, daño por radicales libres de oxígeno, isquemia; trastornos asociados con curación de heridas; trastornos respiratorios, p. ej. asma y EPOC (por ejemplo, fibrosis quística); afecciones inflamatorias agudas (por ejemplo, endotoxemia, sepsis y septicemia, síndrome de choque tóxico y enfermedad infecciosa); rechazo de trasplante y alergia. En una realización, el trastorno asociado con IL-22 es un trastorno artrítico, por ejemplo, un trastorno elegido de uno o más de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante; un trastorno respiratorio (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)); o una afección inflamatoria de, por ejemplo, la piel (por ejemplo, psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), el sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis), el páncreas (por ejemplo, pancreatitis) y órganos gastrointestinales, por ejemplo, colitis, enfermedad de Crohn e EII.

En consecuencia, en un aspecto, la invención da a conocer un anticuerpo aislado que se une a IL-22, en particular, IL-22 humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-22 puede tener al menos una de las características siguientes: (1) es un anticuerpo monoclonal o de especificidad única; (2) es un anticuerpo humano; (3) es un anticuerpo generado *in vitro*; (4), es un anticuerpo generado *in vivo* (por ejemplo, sistema de ratón transgénico); (5) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{12} M^{-1} ; (6) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{11} M^{-1} ; (7) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{10} M^{-1} ; (8) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^9 M^{-1} ; (9) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^8 M^{-1} ; (10) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^7 M^{-1} ; (11) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^6 M^{-1} ; (12) se une a IL-22 con una constante de disociación de 60 pM o menos; (13) se une a IL-22 con una constante de disociación de 60 pM o menos; (14) bloquea la proliferación mediada por IL-22 de células BaF3 con el receptor de IL-22 modificado con una CI50 de 150 pM o menos en otra realización, con una CI50 de 100 pM o menos en otra realización y con una CI50 de 10 pM o menos en otra realización. La proliferación de células BaF3 mediada por IL-22 y la secreción mediada por IL-22 de GROa por células HT29 puede medirse como se describe en los ejemplos.

Las realizaciones ilustrativas no limitantes de los anticuerpos de la invención se denominan en el presente documento "062A09", "062G05", "087B03", "367D04", "368D04", "166B06", "166G05", "375G06", "376B10", "354A08", "355B06", "355E04" y "356A11". Estos anticuerpos pueden ser de línea germinal o no. En otra realización, el anticuerpo se selecciona de entre 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04. Los anticuerpos de la invención pueden unirse específicamente al mismo epítipo de IL-22 o un epítipo similar (por ejemplo, un epítipo que solapa) al que se unen GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11. En otras realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a un fragmento de una IL-22, por ejemplo, un fragmento de al menos 10, 20, 50, 75, 100, 150 o 200 aminoácidos contiguos a la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 1 o una secuencia que es al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a la misma. En otras realizaciones, el anticuerpo inhibe competitivamente la unión de al menos uno de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11 a su epítipo diana.

En una realización, el anticuerpo de la presente invención incluye un dominio V_H , un dominio V_L o una de sus combinaciones, del fragmento Fv de 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11. Se desvelan anticuerpos que incluyen un dominio V_H y/o V_L que tiene secuencias de aminoácido como las descritas en las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 5, 23, 41, 59, 77, 95, 113, 131, 149, 167, 185, 203, 221, 239, 257, 275, 293, 311, 329, 347, 365, 383, 401, 419, 437, 455, 473, 491, 509, 527, 545, 563, 581, 599 o 617 para V_H y las SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114, 132, 150, 168, 186, 204, 222, 240, 258, 276, 294, 312, 330, 348, 366, 384, 402, 420, 438, 456, 474, 492, 510, 528, 546, 564, 582, 600 o 618 para V_L) o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a ellas o que difiere en no más de 1, 2, 5, 10 o 15 restos de aminoácido de las SEQ ID NO: 5, 6, 23, 24, 41, 42, 59, 60, 77, 78, 95, 96, 113, 114, 131, 132, 149, 150, 167, 168, 185, 186, 203, 204, 221, 222, 239, 240, 257, 258, 275, 276, 293, 294, 311, 312, 329, 330, 347, 348, 365, 366, 383, 384, 401, 402, 419, 420, 437, 438, 455, 456, 473, 474, 491, 492, 509, 510, 527, 528, 545, 546, 563, 564, 581, 582,

599, 600, 617 o 618).

En otra realización, el anticuerpo de la presente invención incluye un dominio V_H, un dominio V_L o una de sus combinaciones, del fragmento Fv de un anticuerpo escogido de entre 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04. En esta realización, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, comprende:

- un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 167 o 491 y/o un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 168 o 492 (087B03);
- un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 293 o 545 y/o un dominio V_L que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 294 o 546 (354A08);
- un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 203 o 617 y/o un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 204 o 618 (368D04); o
- un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 347 o 599 y/o un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 348 o 600 (356A11).

Adicionalmente, se desvelan anticuerpos que incluyen un dominio V_H y/o V_L codificados por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos como la descrita en las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, 374, 392, 410, 428, 446, 464, 482, 500, 518, 536, 554, 572, 590, 608 o 626 para V_H y SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, 375, 393, 411, 429, 447, 465, 483, 501, 519, 537, 555, 573, 591, 609 o 627 para V_L) o una secuencia sustancialmente idéntica a ellas (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a ellas o que difiere en no más de 1, 2, 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las SEQ ID NO: 14, 15, 32, 33, 50, 51, 68, 69, 86, 87, 104, 105, 122, 123, 140, 141, 158, 159, 176, 177, 194, 195, 212, 213, 230, 231, 248, 249, 266, 267, 284, 285, 302, 303, 320, 321, 338, 339, 356, 357, 374, 375, 392, 393, 410, 411, 428, 429, 446, 447, 464, 465, 482, 483, 500, 501, 518, 519, 536, 537, 554, 555, 572, 573, 590, 591, 608, 609, 626 o 627).

Adicionalmente se desvelan anticuerpos que incluyen un dominio Fv que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 7, 25, 43, 61, 79, 97, 115, 133, 151, 169, 187, 205, 223, 241, 259, 277, 295, 313, 331, 349, 367, 385, 403, 421, 439, 457, 475, 493, 511, 529, 547, 565, 583, 601 o 619), o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a la misma, que difiere en no más de 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30 o 35 restos de aminoácidos de las SEQ ID NO: 7, 25, 43, 61, 79, 97, 115, 133, 151, 169, 187, 205, 223, 241, 259, 277, 295, 313, 331, 349, 367, 385, 403, 421, 439, 457, 475, 493, 511, 529, 547, 565, 583, 601 o 619). En otra realización, el anticuerpo de la presente invención incluye un dominio Fv de un anticuerpo elegido de entre 356A11 (SEQ ID NO: 349 o 601), 354A08 (SEQ ID NO: 295 o 547), 087B03 (SEQ ID NO: 169 o 493) y 368D04 (SEQ ID NO: 205 o 619). Adicionalmente, se desvelan anticuerpos que incluyen un dominio Fv codificado por un ácido nucleico que tiene una secuencia de nucleótidos como la descrita en las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 16, 34, 52, 70, 88, 106, 124, 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250, 268, 286, 304, 322, 340, 358, 376, 394, 412, 430, 448, 466, 484, 502, 520, 538, 556, 574, 592, 610 o 628) o una secuencia sustancialmente idéntica a ellas (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a ellas o que difiere en no más de 1, 2, 3, 6, 15, 30, 45, 60, 90 o 105 nucleótidos de las SEQ ID NO: 16, 34, 52, 70, 88, 106, 124, 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250, 268, 286, 304, 322, 340, 358, 376, 394, 412, 430, 448, 466, 484, 502, 520, 538, 556, 574, 592, 610 o 628). Adicionalmente se desvelan anticuerpos que comprenden al menos una región determinante de la complementariedad (CDR) de estos dominios V_H y V_L. Por ejemplo, el anticuerpo puede incluir una, dos o tres CDR del dominio V_H con una secuencia de aminoácidos como la descrita en o incluida en las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 5, 7, 8, 9, 10, 23, 25, 26, 27, 28, 41, 43, 44, 45, 46, 59, 61, 62, 63, 64, 77, 79, 80, 81, 82, 95, 97, 98, 99, 100, 113, 115, 116, 117, 118, 131, 133, 134, 135, 136, 149, 151, 152, 153, 154, 167, 169, 170, 171, 172, 185, 187, 188, 189, 190, 203, 205, 206, 207, 208, 221, 223, 224, 225, 226, 239, 241, 242, 243, 244, 257, 259, 260, 261, 262, 275, 277, 278, 279, 280, 293, 295, 296, 297, 298, 311, 313, 314, 315, 316, 329, 331, 332, 333, 334, 347, 349, 350, 351, 352, 365, 367, 368, 369, 370, 383, 385, 386, 387, 388, 401, 403, 404, 405, 406, 419, 421, 422, 423, 424, 437, 439, 440, 441, 442, 455, 457, 458, 459, 460, 473, 475, 476, 477, 478, 491, 493, 494, 495, 496, 509, 511, 512, 513, 514, 527, 529, 530, 531, 532, 545, 547, 548, 549, 550, 563, 565, 566, 567, 568, 581, 583, 584, 585, 586, 599, 601, 602, 603, 604, 617, 619, 620, 621 o 622) o una secuencia sustancialmente homóloga a ellas (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99% o más idéntica a ellas). En otra realización, el anticuerpo de la presente invención incluye tres CDR del dominio V_H de un anticuerpo elegido de entre 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04. En esta realización, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, comprende una región variable de cadena pesada que comprende:

- a) las SEQ ID NO: 170 o 494; b) las SEQ ID NO: 171 o 495; y/o c) las SEQ ID NO: 172 o 496 (087B03);
- a) las SEQ ID NO: 296 o 548; b) las SEQ ID NO: 297 o 549; y/o c) las SEQ ID NO: 298 o 550 (354A08);
- a) las SEQ ID NO: 206 o 620; b) las SEQ ID NO: 207 o 621; y/o c) las SEQ ID NO: 208 o 622 (368D04); o
- a) las SEQ ID NO: 350 o 602; b) las SEQ ID NO: 351 o 603; y/o c) las SEQ ID NO: 352 o 604 (356A11);

También se desvelan anticuerpos que incluyen una, dos o tres CDR del dominio V_L con una secuencia de aminoácidos como la descrita en o incluida en las secuencias de las Tablas 1 y 7 (SEQ ID NO: 6, 7, 11, 12, 13, 24,

25, 29, 30, 31, 42, 43, 47, 48, 49, 60, 61, 65, 66, 67, 78, 79, 83, 84, 85, 96, 97, 101, 102, 103, 114, 115, 119, 120, 121, 132, 133, 137, 138, 139, 150, 151, 155, 156, 157, 168, 169, 173, 174, 175, 186, 187, 191, 192, 193, 204, 205, 209, 210, 211, 222, 223, 227, 228, 229, 240, 241, 245, 246, 247, 258, 259, 263, 264, 265, 276, 277, 281, 282, 283, 294, 295, 299, 300, 301, 312, 313, 317, 318, 319, 330, 331, 335, 336, 337, 348, 349, 353, 354, 355, 366, 367, 371, 372, 373, 384, 385, 389, 390, 391, 402, 403, 407, 408, 409, 420, 421, 425, 426, 427, 438, 439, 443, 444, 445, 456, 457, 461, 462, 463, 474, 475, 479, 480, 481, 492, 493, 497, 498, 499, 510, 511, 515, 516, 517, 528, 529, 533, 534, 535, 546, 547, 551, 552, 553, 564, 565, 569, 570, 571, 582, 583, 587, 588, 589, 600, 601, 605, 606, 607, 618, 619, 623, 624 o 625) o una secuencia sustancialmente idéntica a ellas (por ejemplo, una secuencia al menos aproximadamente un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a ellas). En otra realización, el anticuerpo de la presente invención incluye tres CDR del dominio VL de un anticuerpo elegido de 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04. En esta realización, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera que comprende:

- a) las SEQ ID NO: 173 o 497; b) las SEQ ID NO: 174 o 498; y/o c) las SEQ ID NO: 175 o 499 (087B03);
- a) las SEQ ID NO: 299 o 551; b) las SEQ ID NO: 300 o 552; y/o c) las SEQ ID NO: 301 o 553 (354A08);
- a) las SEQ ID NO: 209 o 623; b) las SEQ ID NO: 210 o 624; y/o c) las SEQ ID NO: 211 o 625 (368D04); o
- a) las SEQ ID NO: 353 o 605; b) las SEQ ID NO: 354 o 606; y/o c) las SEQ ID NO: 355 o 607 (356A11).

El anticuerpo de la invención puede ser de longitud completa (por ejemplo, incluir al menos una cadena pesada completa y al menos una cadena ligera completa) o puede incluir solo un fragmento de unión a antígeno (por ejemplo, un Fab, F (ab')₂, Fv, un fragmento Fv monocatenario, un fragmento Fd o un fragmento dAb). El anticuerpo puede incluir una región constante, o una parte de ella, elegida de entre cualquiera de: los genes de región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu. Por ejemplo, pueden usarse regiones constantes de cadena pesada de los distintos isotipos, incluyendo: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE. La región constante de cadena ligera puede elegirse de entre kappa o lambda. El anticuerpo puede ser una IgG o puede también ser IgG_{1k} o IgG_{1γ}.

El anticuerpo anti-IL-22 descrito en el presente documento puede derivatizarse o enlazarse a otra molécula funcional (tal como otro péptido o proteína (por ejemplo, un fragmento Fab)). Por ejemplo, un anticuerpo de la invención puede enlazarse funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a al menos otra entidad molecular, tal como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un multiespecífico), toxina, radioisótopo, agente citotóxico o citostático, entre otros.

En otro aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que contiene al menos un anticuerpo anti-IL-22 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede incluir además una combinación de al menos un anticuerpo anti-IL-22 y al menos un agente terapéutico (por ejemplo, inhibidores de citocinas y factores de crecimiento, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, inhibidores metabólicos, inhibidores enzimáticos, agentes citotóxicos, agentes citostáticos o sus combinaciones, como se describe con más detalle en el presente documento). Las combinaciones del anticuerpo anti-IL-22 y un agente terapéutico también están dentro del alcance de la invención. Las composiciones y combinaciones de la invención pueden usarse para regular afecciones inflamatorias asociadas con IL-22, por ejemplo, modulando la señalización de IL-22 a través de sus receptores ubicados en células epiteliales de una variedad de tejidos, incluyendo, pero sin limitarse a, las del páncreas, piel, pulmón, intestino, hígado, riñón, glándulas salivales y endotelio vascular, además de células inmunitarias localizadas en tejido y potencialmente activadas.

La divulgación proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto con un trastorno asociado con IL-22. El procedimiento incluye administrar al sujeto un anticuerpo anti-IL-22 en una cantidad suficiente para inhibir al menos una actividad IL-22 de células inmunitarias, tratando de este modo el trastorno asociado con IL-22.

El anticuerpo anti-IL-22 puede administrarse al sujeto, solo o en combinación, con otros agentes terapéuticos como se describen en el presente documento. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Por ejemplo, el procedimiento puede usarse para tratar a un sujeto con un trastorno asociado con IL-22 tal como trastornos autoinmunitarios, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis asociada a lupus o espondilitis anquilosante), esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, VIH, síndrome de Sjogren, vasculitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis, diabetes mellitus (tipo I); afecciones inflamatorias de, por ejemplo, la piel (por ejemplo, psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), el sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis) y el páncreas (por ejemplo, pancreatitis); trastornos cardiovasculares, por ejemplo, trastornos metabólicos del colesterol, daño por radicales libres de oxígeno, isquemia; trastornos asociados con curación de heridas; trastornos respiratorios, p. ej. asma y EPOC (por ejemplo, fibrosis quística); afecciones inflamatorias agudas (por ejemplo, endotoxemia, sepsis y septicemia, síndrome de choque tóxico y enfermedad infecciosa); rechazo de trasplante y alergia. En una realización, el trastorno asociado con IL-22 es un trastorno artrítico, por ejemplo, un trastorno elegido de uno o más de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante; un trastorno respiratorio (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)); o una afección inflamatoria de, por ejemplo, la piel (por ejemplo,

psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), el sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis), el páncreas (por ejemplo, pancreatitis) y órganos gastrointestinales, por ejemplo, colitis, enfermedad de Crohn y EII.

5 La divulgación proporciona un procedimiento para disminuir, inhibir o reducir una respuesta de fase aguda en un sujeto. El procedimiento incluye administrar al sujeto un agente de unión a IL22, por ejemplo, un antagonista de IL-22 (por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-22 o uno de sus fragmentos como se describe en el presente documento), en una cantidad suficiente para disminuir, inhibir o reducir la respuesta de fase aguda en el sujeto. En un aspecto, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano que padece un trastorno asociado con IL-22, incluyendo, por ejemplo, trastornos respiratorios, trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios. En un aspecto, el agente de unión a IL-22 se administra localmente, por ejemplo, por vía tópica, subcutánea u otras administraciones que no están en la circulación general.

15 En otro aspecto, un agente de unión a IL-22 puede usarse para alterar el tipo de respuesta inmunitaria y/o incrementar la eficacia de una formulación de vacuna usada para inmunizar a un sujeto. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-22 de la presente invención puede administrarse antes, durante y/o después de una inmunización para incrementar la eficacia de la vacuna. La formulación de vacuna puede contener uno o más antagonistas de IL-22 y un antígeno, es decir, un inmunógeno, incluyendo, por ejemplo, antígenos víricos, bacterianos o tumorales. El antagonista de IL-22 y el inmunógeno se puede administrar por separado, por ejemplo, con una hora, tres horas, un día o dos días de diferencia entre sí.

25 La divulgación proporciona un procedimiento para detectar la presencia de IL-22 en una muestra *in vitro*. Las muestras pueden incluir muestras biológicas tales como suero, plasma, tejido y biopsia. El procedimiento objeto puede usarse para diagnosticar un trastorno, tal como un trastorno asociado con IL-22 como se describe en el presente documento. El procedimiento incluye: (1) poner en contacto la muestra o una muestra de control con un anticuerpo anti-IL-22 y (2) detectar la formación de un complejo entre el anticuerpo anti-IL-22 y la muestra o la muestra de control, en el que un cambio estadísticamente significativo en la formación del complejo en la muestra respecto a una muestra de control, es indicativo de la presencia de IL-22 en la muestra.

30 La divulgación proporciona un procedimiento para detectar la presencia de IL-22 *in vivo* (por ejemplo, mediante técnicas de imagen *in vivo* en un sujeto). El procedimiento puede usarse para diagnosticar un trastorno, por ejemplo, un trastorno asociado con IL-22 como se describe en el presente documento. El procedimiento incluye: (1) administrar un anticuerpo anti-IL-22 a un sujeto o a un sujeto de control bajo condiciones que permitan la unión del anticuerpo a IL-22 y (2) detectar la formación de un complejo entre el anticuerpo e IL-22, en el que un cambio estadísticamente significativo en la formación del complejo en el sujeto respecto a un control, por ejemplo, un sujeto de control, es indicativo de la presencia de IL-22.

40 El anticuerpo puede estar marcado directamente o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radioactivos diversos.

45 La divulgación proporciona un procedimiento para administrar o dirigir un agente, por ejemplo, un agente terapéutico o citotóxico, a una célula que expresa IL-22 *in vivo*. El procedimiento incluye administrar un anticuerpo anti-IL-22 a un sujeto bajo condiciones que permiten la unión del anticuerpo a IL-22. El anticuerpo puede acoplarse a un segundo resto terapéutico, tal como una toxina.

50 La divulgación proporciona secuencias de ácidos nucleicos de los dominios V_H y V_L de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376810, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11. También se proporcionan secuencias de ácidos nucleicos que comprenden al menos una CDR de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11. La divulgación también proporciona vectores y células huésped que comprenden tales ácidos nucleicos.

55 La divulgación proporciona adicionalmente procedimientos para producir nuevos dominios V_H y V_L y anticuerpos funcionales que comprenden la totalidad o parte de tales dominios derivados de los dominios V_H o V_L GIL01 de, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11.

60 Los aspectos adicionales de la divulgación en parte se describirán en la descripción y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción o se podrán aprender mediante la puesta en práctica de la invención. La invención se describe y se se puntualiza especialmente en las reivindicaciones y la divulgación no debería interpretarse como limitante del alcance de las reivindicaciones. La siguiente descripción detallada incluye representaciones ejemplares de diversas realizaciones de la invención, que no son restrictivas de la invención como se reivindica. Las figuras adjuntas constituyen una parte de esta memoria descriptiva y, junto con la descripción, sirven solo para ilustrar realizaciones y no para limitar la invención.

65

Breve descripción de las figuras

- Figura 1. Potencia de los clones de scFv anti-IL-22 originales en el ensayo del complejo receptor de IL-22: ensayo de competición DELFIA de unión de bio.IL-22 al complejo receptor de IL-22.
- 5 Figura 2. Realización de perfiles de clones de scFv principales en el ensayo del complejo receptor de IL-22: ensayo de competición DELFIA de unión de bio.IL-22 al complejo receptor de IL-22. (A) derivados de GIL 1. (B) derivados de GIL 16. C) derivados de GIL 16, GIL 60 y GIL 68. (D) derivados de GIL 60. (E) derivados de GIL 68. (F) derivados de GIL 68. (G) derivados de GIL 92.
- Figura 3. Ensayo basado en células de la potencia de IgG en GROa. Ensayo de GIL-IgG optimizadas en GROa huLL- 22. (A) IgG de línea germinal. (B) IgG no de línea germinal.
- 10 Figura 4. Reactividad de especie cruzada de anticuerpos IL-22 mediante ELISA. Las GIL-IgG optimizadas se unen específicamente a IL-22. (A) IgG de línea germinal. (B) IgG no de línea germinal.
- Figura 5. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de IL-22 humana. La secuencia de nucleótidos de IL-22 humana es la SEQ ID NO: 2 e incluye una cola de poli(A). La secuencia de nucleótidos divulgada incluye un marco de lectura abierto y la secuencia de aminoácidos de la proteína IL-22 de longitud completa que corresponde a la secuencia de nucleótidos anterior se comunica en la SEQ ID NO: 1. La secuencia de aminoácidos de la IL-22 madura corresponde aproximadamente a los aminoácidos 34-179 de la SEQ ID NO: 1.
- 15 Figura 6. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de IL-22 de ratón.
- Figura 7. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04, 356a1 1 y 368D04 no de línea germinal, incluyendo dominios V_H y V_L y CDR (H1, H2, H3, L1, L2 y L3).
- 20 Figura 8. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11 de línea germinal, incluyendo dominios V_H y V_L y CDR (H1, H2, H3, L1, L2 y L3).
- 25 Figura 9. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de scFv para GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11 no de línea germinal, con CDR subrayadas (H1, H2, H3, L1, L2 y L3).
- Figura 10. Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de scFv para GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 087B03, 166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11 de línea germinal, con CDR subrayadas (H1, H2, H3, L1, L2 y L3).
- 30

Descripción detallada

I. Definiciones

- 35 Con el fin de que la presente invención pueda entenderse más fácilmente, se definen primero algunos términos/expresiones. Las definiciones adicionales se describen a lo largo de la descripción detallada.
- El término "**anticuerpo**" se refiere a una inmunoglobulina o uno de sus fragmentos, y engloba cualquier polipéptido que comprenda un fragmento de unión a antígeno o un dominio de unión a antígeno. El término incluye, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales, monoespecíficos, poliespecíficos, no específicos, humanizados, humanos, monocatenarios, quiméricos, sintéticos, recombinantes, híbridos, mutados, insertados y generados *in vitro*. A menos que esté precedido por la palabra "intacto", el término "anticuerpo" incluye fragmentos de anticuerpos tales como Fab, F(ab)₂, Fv, scFv, Fd, dAb y otros fragmentos de anticuerpo que mantienen la función de unión a antígeno.
- 40 Normalmente, tales fragmentos comprenden un dominio de unión a antígeno.
- Las expresiones "**dominio de unión a antígeno**" y "**fragmento de unión a antígeno**" se refieren a una parte de una molécula de anticuerpo que comprende aminoácidos responsables de la unión específica entre anticuerpo y antígeno. La parte del antígeno que es reconocida y unida específicamente por el anticuerpo se denomina "epítipo".
- 50 Un dominio de unión a antígeno puede comprender una región variable de cadena ligera de anticuerpo (V_L) y una región variable de cadena pesada de anticuerpo (V_H); sin embargo, no tiene que comprender ambas. Los fragmentos Fd, por ejemplo, tienen dos regiones V_H y a menudo mantienen algo de la función de unión a antígeno del dominio de unión a antígeno intacto. Los ejemplos de fragmentos de unión de antígeno del anticuerpo incluyen (1) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que tiene los dominios V_L, V_H, C1 y Ch1; (2) un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que tiene dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra; (3) un fragmento Fd que tiene los dos dominios V_H y Ch1; (4) un fragmento Fv que tiene los dominios V_L y V_H de un solo brazo de una anticuerpo, 5) un fragmento dAb (Ward y col., (1989) Nature 341:544-546), que tiene un dominioV_H; (6) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada y (7) un Fv monocatenario (scFv). Aunque los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, están codificados por genes separados, pueden unirse, usando procedimientos de recombinación, mediante un enlazador sintético que les permite producirse como una única cadena proteica en la que las regiones V_L y V_H se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv monocatenarios (scFv); véanse, por ejemplo, Ave y col. (1988) Science 242:423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 85:5879-5883). Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica y se evalúan los fragmentos para determinar su función de la misma manera que a los anticuerpos intactos.
- 65

La expresión "**cantidad eficaz**" se refiere a una dosificación o cantidad que es suficiente para regular la actividad de IL- 22 para mejorar síntomas clínicos o lograr un resultado biológico deseado, por ejemplo, reducción de la actividad de linfocitos T y/o linfocitos B, supresión de la autoinmunidad, supresión del rechazo al trasplante, etc.

- 5 La expresión "**anticuerpo humano**" incluye anticuerpos que tienen regiones constantes y variables que corresponden sustancialmente a secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humana conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, las descritas por Kabat y col. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication N.º: 91-3242). Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácido no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatorio o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y, en particular, CDR3. El anticuerpo humano puede tener al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o más posiciones reemplazadas con un residuo de aminoácido que no está codificado por la secuencia de inmunoglobulina de línea germinal humana.
- 10
- 15 La frase "**inhibe**" o "**antagoniza**" la actividad de IL-22 y sus análogos se refiere a una reducción, inhibición o disminución de otro modo de al menos una actividad de IL-22 debido a la unión a un anticuerpo anti-IL-22, en el que la reducción es relativa a la actividad de IL-22 en ausencia del mismo anticuerpo. La actividad puede medirse usando cualquier técnica conocida en la materia, incluyendo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos 7 y 9. La inhibición o antagonismo no indica necesariamente una eliminación total de la actividad biológica del polipéptido de IL- 22. La reducción de la actividad puede ser de aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más.
- 20

El término "**interleucina-22**" o "**IL-22**" se refiere a una citocina de clase II (que puede ser de mamífero) capaz de unirse a IL-22R y/o a un complejo receptor de IL-22R e IL-10R2, y tiene al menos una de las siguientes características: un grupo amino (1) secuencia de un polipéptido IL-22 de mamíferos que se dan en la naturaleza (de longitud completa o forma madura) o un fragmento del mismo, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos muestra como SEQ ID NO: 1 (humana) o de la SEQ ID NO: 3 (murina) o un fragmento del mismo; (2) una secuencia de aminoácidos sustancialmente idénticos a, por ejemplo, al menos un 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% idéntica a, una secuencia de aminoácidos muestra como SEQ ID NO: 1 o los aminoácidos 34-179 de la misma (humana) o de la SEQ ID NO: 3 (murina) o una fragmento del mismo; (3) una secuencia de aminoácidos que está codificado por una nucleótidos de IL-22 de mamíferos que se dan en la naturaleza secuencia o un fragmento del mismo (por ejemplo, SEQ ID NO: 2 o de nucleótidos del 71 al 610 (humana) o de la SEQ ID NO: 4 (murina) o un fragmento del mismo); (4) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos que está sustancialmente idéntico, por ejemplo, al menos el 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% idéntico, una secuencia de nucleótidos muestra como SEQ ID NO: 2 o los nucleótidos 71 a 610 del mismo (humana) o de la SEQ ID NO: 4 (murina) o un fragmento del mismo; (5) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos degenerados a una secuencia de nucleótidos de IL-22 que se dan en la naturaleza o un fragmento del mismo, por ejemplo, la SEQ ID NO: 2 (humana) o de la SEQ ID NO: 4 (murina) o un fragmento del mismo; o (6) una secuencia de nucleótidos que se hibrida a una de las secuencias de nucleótidos siguiente bajo condiciones restrictivas, por ejemplo, las condiciones altamente rigurosas. La IL-22 puede unirse a IL-22R y/o a un complejo receptor de IL-22R e IL-10R2 de origen mamífero, por ejemplo, humano o de ratón.

25

30

35

40

La secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos predicha de la IL-22 humana se muestran en la SEQ ID NO: 2 y la SEQ ID NO: 1, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de la IL-22 humana madura corresponde a los aminoácidos 34-179 de la SEQ ID NO: 1. El análisis de la IL-22 humana recombinante revela muchos dominios estructurales. (Nagem y col. (2002) *Structure*, 10:1051-62; solicitud de patente de EE. UU. N.º US 2002/0187512 A1).

45

La expresión "**actividad de IL-22**" se refiere a al menos un proceso celular iniciado o interrumpido como consecuencia de la unión de IL-22 a un complejo receptor constituido por IL-22R e IL-10R2 en la célula. Las actividades de IL-22 incluyen al menos una de, pero no se limitan a: (1) unión a IL-22R o a un complejo receptor de IL- 22R e IL-10R2 (por ejemplo, IL-22R humano con o sin IL-10R2 humano); (2) asociación con moléculas de transducción de señales (por ejemplo, JAK-1); (3) estimulación de la fosforilación de proteínas STAT (por ejemplo, STAT5, STAT3 o sus combinaciones); (4) activación de proteínas STAT; y (5) modulación (por ejemplo, incrementar o disminuir) de la proliferación, diferenciación, función de células efectoras, actividad citolítica, secreción de citocinas, supervivencia o sus combinaciones, de células epiteliales, fibroblastos o células inmunitarias. Las células epiteliales incluyen, pero no se limitan a, células de la piel, el intestino, el hígado y el riñón, así como células endoteliales. Los fibroblastos incluyen, pero no se limitan a, fibroblastos sinoviales Las células inmunitarias pueden incluir linfocitos T CD8+ y CD4+, células NK, linfocitos B, macrófagos y megacariocitos. La actividad de IL-22 puede determinarse *in vitro*, por ejemplo, usando el ensayo de inhibición del receptor de IL-22 como se describe en los Ejemplos 2 y 6, el ensayo de secreción de GROa del Ejemplo 9 o el ensayo de proliferación de BAF3 del Ejemplo 7. La actividad de IL-22 también puede determinarse *in vivo*, por ejemplo, valorando la progresión de una respuesta inmunitaria o trastorno como se describe en el Ejemplo 13.

50

55

60

65 Como se usa en el presente documento, "**anticuerpo generado in vitro**" se refiere a un anticuerpo en el que la totalidad o parte de la región variable (por ejemplo, al menos una CDR) se genera en una selección de células no

inmunitarias (por ejemplo, una presentación de fagos *in vitro*, un chip de proteína o cualquier otro procedimiento en el que pueda ensayarse la capacidad de las secuencias candidatas para unirse a un antígeno). Esta expresión excluye secuencias generadas por reordenamiento genómico en una célula inmunitaria.

- 5 El término "**aislada**" se refiere a una molécula que está sustancialmente libre de su entorno natural. Por ejemplo, una proteína aislada está sustancialmente libre de material celular u otras proteínas de la fuente de tejido o de célula a partir de la que se derivó. El término también se refiere a preparaciones donde la proteína aislada está suficientemente pura para composición farmacéuticas; o al menos un 70-80 % (p/p) pura; o al menos un 80-90 % (p/p) pura; o al menos un 90-95% pura; o al menos un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % (p/p) pura.

10 La frase "**idénticas en porcentaje**" o "**porcentaje de identidad**" se refiere a la similitud entre al menos dos secuencias diferentes. Este porcentaje de identidad puede determinarse mediante algoritmos de alineamiento estándar, por ejemplo, la herramienta de alineamiento local básico (BLAST) descrita por Altschul y col. ((1990) J. Mol. Biol., 215: 403-410); el algoritmo de Needleman y col. ((1970) J. Mol. Biol., 48: 444-453); o el algoritmo de Meyers y col. ((1988) Comput. Appl. Biosci., 4: 11-17). Un conjunto de parámetros puede ser la matriz de puntuación Blosom 62 con una penalización por hueco de 12, una penalización por extensión del hueco de 4 y una penalización por hueco de desplazamiento de fase de 5. También puede determinarse el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17) que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de restos de peso PAM120, una penalización por longitud del hueco de 12 y una penalización por hueco de 4. Normalmente el porcentaje de identidad se calcula comparando secuencias de longitud similar.

25 El término "**repertorio**" se refiere a al menos una secuencia de nucleótidos derivada total o parcialmente de al menos una secuencia que codifica al menos un inmunoglobulina. La(s) secuencia(s) puede(n) generarse por reordenamiento *in vivo* de los segmentos V, D y J de cadenas pesadas y los segmentos V y J de cadenas ligeras. Alternativamente, la(s) secuencia(s) puede(n) generarse a partir de una célula en respuesta a la cual se produce el reordenamiento, por ejemplo, estimulación *in vitro*. Alternativamente, una parte o la totalidad de la(s) secuencia(s) puede(n) obtenerse mediante ajuste de ADN, síntesis de nucleótidos, mutagénesis y otros procedimientos, véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE. UU. 5.565.332. A repertorio pueden incluir una sola secuencia o puede incluir una pluralidad de secuencias, incluyendo las de una colección diversa genéticamente.

35 Las expresiones "**unión específica**" o "**se une específicamente**" se refieren a dos moléculas que forman un complejo que es relativamente estable bajo condiciones fisiológicas. La unión específica se caracteriza por una afinidad alta y una capacidad de baja a moderada a diferencia de la unión no específica que normalmente tiene una afinidad baja con una capacidad de moderada a alta. Normalmente, la unión se considera específica cuando la constante de asociación K_a es mayor de 10^6 M^{-1} . Si es necesario, se puede reducir la unión no específica sin afectar sustancialmente a la unión específica variando las condiciones de la unión. Las condiciones de unión apropiadas, tales como concentración de anticuerpos, fuerza iónica de la solución, temperatura, tiempo permitido para la unión, concentración de un agente bloqueante (por ejemplo, albúmina sérica, caseína de leche), etc., pueden optimizarse por un experto en la técnica usando técnicas rutinarias. En el Ejemplo 3 se describen condiciones ilustrativas, pero otras condiciones conocidas por el experto en la técnica estarán dentro del alcance de esta invención.

45 Como se usa en el presente documento, el término "**restrictivas**" describe condiciones para hibridación y lavado. Las condiciones restrictivas son conocidas por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1 -6.3.6. En esa referencia se describen procedimientos acuosos y no acuosos y se puede usar cualquiera. Un ejemplo de condiciones de hibridación restrictivas es la hibridación en cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) 6X a aproximadamente 45 °C, seguida de al menos un lavado en SSC 0,2X, SDS al 0,1 % a 50 °C. Un segundo ejemplo de condiciones de hibridación restrictivas es la hibridación en SSC 6X a aproximadamente 45 °C, seguida de al menos un lavado en SSC 0,2X, SDS al 0,1 % a 55 °C. Otro ejemplo de condiciones de hibridación restrictivas es la hibridación en SSC 6X a aproximadamente 45 °C, seguida de al menos un lavado en SSC 0,2X, SDS al 0,1 % a 60 °C. Un ejemplo adicional de condiciones de hibridación restrictivas es la hibridación en SSC 6X a aproximadamente 45 °C, seguida de al menos un lavado en SSC 0,2X, SDS al 0,1 % a 65 °C. Las condiciones de hibridación altamente restrictivas incluyen hibridación en fosfato de sodio 0,5 M, SDS al 7 % a 65 °C, seguida de al menos un lavado en SSC 0,2X, SDS al 1 % a 65 °C.

55 Las frases "**sustancialmente como se describe**", "**sustancialmente idéntica**" o "**sustancialmente homóloga**" significan que la secuencia de aminoácidos o nucleótidos pertinente (por ejemplo, dominios CDR, V_H o V_L) será idéntica a o tendrá diferencias insustanciales (a través de sustituciones de aminoácidos conservadas) en comparación con las secuencias que se describen. Las diferencias insustanciales incluyen cambios menores de aminoácidos, tales como 1 o 2 sustituciones en una secuencia de 5 aminoácidos de una región determinada. En el caso de anticuerpos, el segundo anticuerpo tiene la misma especificidad y tiene al menos un 50 % de la afinidad del primer anticuerpo.

65 Las secuencias sustancialmente idénticas u homólogas (por ejemplo, al menos aproximadamente un 85 % de identidad de secuencia) a las secuencias divulgadas en el presente documento son también parte de esta solicitud. En alguna realización, la identidad de secuencia puede ser aproximadamente del 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98

% 99 % o más alta. Alternativamente, existe identidad u homología sustancial cuando los segmentos de ácido nucleico hibridan bajo condiciones de hibridación selectivas (por ejemplo, condiciones de hibridación altamente restrictivas), con el complemento de la hebra. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura.

La expresión "**agente terapéutico**" es una sustancia que trata o ayuda en el tratamiento de un trastorno médico. Los agentes terapéuticos pueden incluir, pero no se limitan a, sustancias que modulan células inmunitarias o respuestas inmunitarias de modo que complementan la actividad IL-22 de anticuerpos anti-IL-22. En el presente documento se describen ejemplos no limitantes y usos de agentes terapéuticos

Como se usa en el presente documento, una "**cantidad terapéuticamente eficaz**" de un anticuerpo anti-IL-22 se refiere a una cantidad de un anticuerpo que es eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples a un sujeto (tal como un paciente humano) para tratar, prevenir, curar, retrasar, reducir la gravedad de, y/o mejorar al menos un síntoma de un trastorno o trastorno recurrente o prolongar la supervivencia del sujeto más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

El término "**tratamiento**" se refiere a una medida preventiva o terapéutica. Se puede administrar el tratamiento a un sujeto que tiene un trastorno médico o que en último término puede adquirir el trastorno, con el fin de prevenir, curar, retrasar, reducir la gravedad de, y/o mejorar uno o más síntomas de un trastorno o un trastorno recurrente, o con el fin de prolongar la supervivencia de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

II. Anticuerpos anti-IL-22

La divulgación proporciona anticuerpos anti-IL22 novedosos que comprenden fragmentos de unión a antígeno novedosos.

Están disponibles numerosos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para la obtención de anticuerpos o de sus fragmentos de unión a antígeno. Por ejemplo, se pueden producir anticuerpos usando procedimientos de ADN recombinante (patente de EE. UU. 4.816.567). También pueden producirse anticuerpos monoclonales mediante generación de hibridomas (véase, por ejemplo, Kohler y Milstein (1975) *Nature*, 256: 495-499) de acuerdo con procedimientos conocidos. Después se rastrean los hibridomas formados de esta manera usando procedimientos estándar, tales como ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y análisis de resonancia de plasmón superficial (BIACORE™), para identificar uno o más hibridomas que producen un anticuerpo que se une específicamente con un antígeno especificado. Se puede usar cualquier forma del antígeno especificado como el inmunógeno, por ejemplo, antígeno recombinante, formas naturales, cualquiera de sus variantes o fragmentos, así como sus péptidos antigénicos.

Un procedimiento ejemplar para preparar anticuerpos incluye el rastreo de colecciones de expresión de proteínas, por ejemplo, colecciones de presentación de ribosomas o fagos. La presentación de fagos se describe, por ejemplo, en Ladner y col., patente de EE. UU. N.º 5.223.409; Smith (1985) *Science* 228:1315-1317; Clackson y col. (1991) *Nature*, 352: 624-628; Marks y col. (1991) *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597; los documentos WO 92/18619; WO 91/17271; WO 92/20791; WO 92/15679; WO 93/01288; WO 92/01047; WO 92/09690 y WO 90/02809.

Además del uso de colecciones de presentación, puede usarse el antígeno especificado para inmunizar un animal no humano, por ejemplo, un roedor, por ejemplo un ratón, hámster o rata. En una realización, el animal no humano incluye al menos una parte de un gen de inmunoglobulina humana. Por ejemplo, es posible crear cepas de ratón deficientes en la producción de anticuerpos de ratón con grandes fragmentos de los loci de Ig humanas. Usando la tecnología de hibridoma, pueden producirse y seleccionarse anticuerpos monoclonales específicos de antígeno derivados de los genes con la especificidad deseada. Véanse, por ejemplo, XENOMOUSE™, Green y col. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21, los documentos US 2003-0070185, WO 96/34096, publicado el 31 de Octubre de 1996, y la solicitud PCT N.º. PCT/US96/05928, presentada el 29 de abril de 1996.

En otra realización, se obtiene un anticuerpo monoclonal a partir de los animales no humanos y después se modifica, por ejemplo, humanizado, desinmunizado, quimérico, puede producirse usando técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica. Se ha descrito una variedad de enfoques para la preparación de anticuerpos quiméricos. Véase, por ejemplo, Morrison y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 81:6851, 1985; Takeda y col., *Nature* 314:452, 1985, Cabilly y col., patente de EE. UU. N.º 4.816.567; Boss y col., patente de EE. UU. N.º 4.816.397; Tanaguchi y col., publicación de patente europea EP171496; publicación de patente europea 0173494, patente del Reino Unido GB 2177096B. También pueden producirse anticuerpos humanizados, por ejemplo, usando ratones transgénicos que expresan genes de cadena pesada y ligera humanos, pero son incapaces de expresar los genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina de ratón endógenos. Winter describe un procedimiento ejemplar para injertar CDR que puede usarse para preparar los anticuerpos humanizados descritos en el presente documento (patente de EE. UU. N.º 5.225.539). Pueden reemplazarse todas las CDR de un anticuerpo humano concreto con al menos una parte de una CDR no humana o pueden reemplazarse solo algunas de las CDR con CDR no humanas Solo es necesario reemplazar el número de CDR requeridas para la unión del anticuerpo humanizado a un antígeno predeterminado.

Se pueden generar anticuerpos humanizados o sus fragmentos reemplazando secuencias del dominio variable Fv que no están implicadas directamente en la unión a antígeno con secuencias equivalentes de dominios variables Fv humanos. Se proporcionan procedimientos ejemplares para generar anticuerpos humanizados o sus fragmentos por Morrison (1985) Science 229: 1202-1207; por Oi y col. (1986) BioTechniques 4:214; y por los documentos US 5.585.089, 5.693.761, 5.693.762, 5.859.205; y 6.407.213. Esos procedimientos incluyen aislar, manipular y expresar las secuencias de ácidos nucleicos que codifican todos o parte de los dominios variables Fv de inmunoglobulinas de al menos una de una cadena ligera o pesada. Pueden obtenerse tales ácidos nucleicos a partir de un hibridoma que produce un anticuerpo frente a una diana predeterminada, como se describe anteriormente, así como a partir de otras fuentes. Después puede clonarse el ADN recombinante que codifica la molécula de anticuerpo humanizado dentro de un vector de expresión apropiado.

En algunas realizaciones, se optimiza un anticuerpo humanizado mediante la introducción de sustituciones conservadoras, sustituciones de secuencia de consenso, sustituciones de línea germinal y/o retromutaciones. Pueden prepararse dichas moléculas de inmunoglobulina alteradas mediante cualquiera de las diversas técnicas conocidas en la técnica, (por ejemplo, Teng y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 80: 7308-7312, 1983; Kozbor y col., Immunology Today, 4: 7279, 1983; Olsson y col., Meth. Enzymol., 92: 3-16, 1982), y pueden prepararse de acuerdo con las enseñanzas de publicación PCT WO92/06193 o del documento EP 0239400).

También puede modificarse un anticuerpo o uno de sus fragmentos mediante la delección específica de epítomos de linfocitos T humanos o la "desinmunización" mediante los procedimientos divulgados en los documentos WO 98/52976 y WO 00/34317. Brevemente, pueden analizarse los dominios variables de cadena ligera y pesada de un anticuerpo para determinar los péptidos que se unen a MHC de clase II; estos péptidos representan epítomos de linfocitos T potenciales (como se define en los documentos WO 98/52976 y WO 00/34317). Para la detección de epítomos de linfocitos T potenciales, puede aplicarse un enfoque de modelización por ordenador denominada "reconocimiento de plegamiento de péptidos" y además se pueden buscar en una base de datos de péptidos de unión a MHC de clase II humanos motivos presentes en las secuencias de V_H y V_L, como se describe en los documentos WO 98/52976 y WO 00/34317. Estos motivos se unen a cualquiera de los 18 alotipos principales de DR de MHC de clase II y, por tanto, constituyen epítomos de linfocitos T potenciales. Se pueden eliminar los epítomos de linfocitos T potenciales detectados sustituyendo pequeñas cantidades de restos de aminoácido de los dominios variables o, preferentemente, mediante sustituciones de aminoácido sencillas. Normalmente, se realizan sustituciones conservadoras. A menudo, pero no exclusivamente, puede usarse un aminoácido común a una posición en las secuencias de anticuerpo de línea germinal humanas. Se describen secuencias de línea germinal humanas, por ejemplo, en Tomlinson, y col. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G. P. y col. (1995) Immunol. Today Vol. 16 (5): 237-242; Chothia, D. y col. (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; y Tomlinson y col. (1995) EMBO J. 14:4628-4638. El directorio V BASE proporciona un directorio extenso de secuencias de regiones variables de inmunoglobulinas humanas (recopiladas por Tomlinson, I.A. y col. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, R.U.). Pueden usarse estas secuencias como una fuente de secuencia humana, por ejemplo, para regiones estructurales y CDR. También pueden usarse regiones estructurales humanas de consenso, por ejemplo, como se describe en la patente de EE. UU. N.º 6.300.064.

En algunas realizaciones, un anticuerpo puede contener una región Fc o constante de inmunoglobulina alterada. Por ejemplo, un anticuerpo producido de acuerdo con las enseñanzas del presente documento puede unirse más fuertemente o con más especificidad a moléculas efectoras tales como receptores de Fc y/o del complemento, que pueden controlar varias funciones inmunitarias del anticuerpo tales como la actividad de células efectoras, lisis, actividad mediada por complemento, eliminación del anticuerpo y semivida del anticuerpo. Los receptores de Fc típicos que se unen a una región Fc de un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo de IgG) incluyen, pero no se limitan a, receptores de las subclases FcγRI, FcγRII y FcγRIII y FcRn, incluyendo variantes alélicas y formas de ajuste alternativo de estos receptores. Los receptores de Fc se revisan en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92, 1991; Capel y col., Immunomethods 4:25-34, 1994; y de Haas y col., J. Lab. Clin. Med. 126:330-41, 1995).

Para técnicas de producción de anticuerpos adicionales, véase Antibodies: A Laboratory Manual, ed. Harlow y col., Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. La presente invención no se limita necesariamente a ninguna fuente, procedimiento de producción u otras características especiales concretas de un anticuerpo.

Los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas, son proteínas glucosiladas normalmente tetraméricas compuestas de dos cadenas ligeras (L) de aproximadamente 25 kDa cada una y dos cadenas pesadas (H) de aproximadamente 50 kDa cada una. En los anticuerpos pueden encontrarse dos tipos de cadenas ligeras, denominadas lambda y kappa. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de las cadenas pesadas, las inmunoglobulinas pueden asignarse a cinco clases principales: A, D, E, G y M, y varias de éstas pueden dividirse además en subclases (isotipos), por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Cada cadena ligera incluye un dominio variable (V) N-terminal (VL) y un dominio constante (C) (CL). Cada cadena pesada incluye un dominio variable (V) N-terminal (VH), tres o cuatro dominios C (CH) y una región bisagra. El dominio CH más próximo al VH se designa como CH1. Los dominios VH y VL constan de cuatro regiones de secuencias relativamente conservadas denominadas regiones estructurales (FR1, FR2, FR3 y FR4), que forman un armazón para tres regiones de secuencias hipervariables (regiones determinantes de complementariedad, CDR). Las CDR contienen la mayoría de los restos responsables de las interacciones específicas del anticuerpo con el antígeno. Las CDR se

conocen como CDR1, CDR2 y CDR3. En consecuencia, los constituyentes de las CDR en la cadena pesada se conocen como H1, H2 y H3, mientras que los constituyentes de las CDR en la cadena ligera se conocen como L1, L2 y L3.

5 La CDR3 es normalmente la mayor fuente de diversidad molecular dentro del sitio de unión a anticuerpo. H3, por ejemplo, puede ser tan corto como de dos restos de aminoácido o mayor de 26 aminoácidos. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de las diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas en la técnica. Para una revisión de la estructura de los anticuerpos, véase *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, ed. Harlow y col., 1988. Un experto en la técnica reconocerá que cada estructura de subunidad, por ejemplo, una estructura de CH, VH, CL, VL, CDR, FR, comprende fragmentos activos, por ejemplo, la parte de la subunidad VH, VL o CDR que se une al antígeno, es decir, el fragmento de unión a antígeno o, por ejemplo, la parte de la subunidad CH que se une a y/o activa, por ejemplo, un receptor de Fc y/o el complemento. Las CDR se refieren normalmente a las CDR de Kabat, como se describen en *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, US Department of Health and Human Services (1991), ed. Kabat y col. Otro estándar para caracterizar el sitio de unión a antígeno es referirse a los bucles hipervariables como se describe por Chothia. Véanse, por ejemplo, Chotia, D. y col. (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; y Tomlinson y col. (1995) *EMBO J.* 14:4628-4638. Otro estándar más es la definición de AcM usada por el programa informático de modelización de anticuerpos AcM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. En: *Antibody Engineering Lab Manual* (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Se pueden implementar alternativamente realizaciones descritas con respecto a las CDR de Kabat usando relaciones descritas similares con respecto a los bucles hipervariables de Chothia o a los bucles definidos de AcM.

25 El fragmento Fab (Fragmento de unión a antígeno) consta de dominios V_H-Ch1 y V_L-Cl enlazados covalentemente mediante un enlace disulfuro entre las regiones constantes. El fragmento Fv es más pequeño y consta de dominios V_H y V_L enlazados de forma no covalente. Para vencer la tendencia de los dominios enlazados de forma no covalente a disociarse, puede construirse un fragmento Fv monocatenario (scFv). El scFv contiene un polipéptido flexible que enlaza (1) el extremo C de V_H con el extremo N de V_L o (2) el extremo C de V_L con el extremo N de V_H. Se puede usar un péptido 15-mero (Gly4Ser)₃ como enlazador, aunque se conocen otros enlazadores en la técnica.

30 La secuencia de genes de anticuerpo después del ensamblaje y de la mutación somática es altamente variada y se estima que estos genes variados codifican 10¹⁰ moléculas de anticuerpo diferentes (*Immunoglobulin Genes*, 2ª ed., Jonio y col., Academic Press, San Diego, CA, 1995).

35 Un "anticuerpo bifuncional" o "biespecífico" es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas ligeras/pesadas diferentes y dos sitios de unión diferentes. Se pueden producir anticuerpos biespecíficos mediante una variedad de procedimientos incluyendo fusión de hibridomas o enlace de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990); Kostelny y col., *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992). En una realización, el anticuerpo biespecífico comprende un primer polipéptido de dominio de unión, tal como un fragmento Fab', enlazado por medio de una región constante de inmunoglobulina a un segundo polipéptido de dominio de unión.

45 Los productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP™) proporcionan un ejemplo de una molécula variante que comprende un polipéptido de dominio de unión. Los SMIP y sus usos y aplicaciones se divulgan, por ejemplo, en las solicitudes de patente de EE. UU. publicadas N.º 2003/0118592, 2003/0133939, 2004/0058445, 2005/0136049, 2005/0175614, 2005/0180970, 2005/0186216, 2005/0202012, 2005/0202023, 2005/0202028, 2005/0202534 y 2005/0238646 y miembros de familias de patentes relacionados con ellas.

50 Un SMIP™ se refiere normalmente a una proteína de fusión de dominio de unión-inmunoglobulina que incluye un polipéptido de dominio de unión que está fusionado o conectado de otro modo a una bisagra de inmunoglobulina o a un polipéptido de región que actúa como bisagra, que a su vez está fusionado o conectado de otro modo a una región que comprende una o más regiones constantes nativas o modificadas de una cadena pesada de inmunoglobulina, distintas de CH1, por ejemplo, las regiones CH2 y CH3 de IgG y de IgA, o las regiones CH3 y CH4 de IgE (véase, por ejemplo, el documento U.S. 2005/0136049 por Ledbetter, J. y col.). La proteína de fusión de dominio de unión-inmunoglobulina puede incluir además una región que incluye un polipéptido de región constante CH2 de cadena pesada de inmunoglobulina nativo o modificado (o CH3 en el caso de una construcción derivada en su totalidad o en parte de IgE) que está fusionado o conectado de otro modo al polipéptido de región bisagra y un polipéptido de región constante CH3 de cadena pesada de inmunoglobulina nativo o modificado (o CH4 en el caso de una construcción derivada en su totalidad o en parte de IgE) que está fusionado o conectado de otro modo al polipéptido de región constante CH2 (o CH3 en el caso de una construcción derivada en su totalidad o en parte de IgE). Normalmente, tales proteínas de fusión de dominio de unión-inmunoglobulina son capaces de al menos una actividad inmunológica seleccionada del grupo que consiste en citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, fijación del complemento y/o unión a una diana, por ejemplo, un antígeno diana, tal como IL-22 humana.

65 Las proteínas terapéuticas, es decir, una proteína o péptido que tiene un efecto biológico sobre una región del organismo sobre la que actúa o sobre una región del organismo sobre la que actúa a distancia a través de

intermedios, son también útiles para poner en práctica la invención. A proteína terapéutica pueden incluir péptidos miméticos. Los miméticos son moléculas que contienen péptidos que imitan elementos de la estructura secundaria de la proteína. Véase, por ejemplo, Johnson y col., "Peptide Turn Mimetics" en BIOTECHNOLOGY AND PHARMACY, Pezzuto y col., Ed., Chapman and Hall, Nueva York (1993). El fundamento que subyace tras el uso de péptidos miméticos es que el esqueleto peptídico de las proteínas existe principalmente para orientar las cadenas laterales de los aminoácidos con el fin de facilitar las interacciones moleculares, tales como las de anticuerpo y antígeno. Se espera que un péptido mimético permita interacciones moleculares similares a la molécula natural. Estos principios pueden usarse para crear moléculas de segunda generación que tienen muchas de las propiedades naturales de los péptidos dirigidos divulgados en el presente documento, pero con características alteradas y potencialmente mejoradas.

Otras realizaciones de proteínas terapéuticas incluyen proteínas de fusión. Estas moléculas generalmente tienen la totalidad o una parte sustancial de un péptido dirigido, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-22, enlazado en el extremo N-terminal o en el C-terminal, a la totalidad o a una parte de un segundo polipéptido o proteína. Por ejemplo, las fusiones pueden emplear secuencias líder de otras especies para permitir la expresión recombinante de una proteína en un huésped heterólogo. Otra fusión útil incluye la adición de un dominio inmunológicamente activo, tal como un epítipo de anticuerpo, para facilitar la purificación de la proteína de fusión. La inclusión de un sitio de escisión en o cerca de la unión de la fusión facilitará la retirada del polipéptido exógeno después de la purificación. Otras fusiones útiles incluyen el enlace de dominios funcionales, tales como sitios activos de enzimas, dominios de glucosilación, señales de marcaje celular o regiones transmembrana. Los ejemplos de proteínas o péptidos que pueden incorporarse en una proteína de fusión incluyen proteínas citostáticas, proteínas citocídicas, agentes proapoptosis, agentes anti-angiogénicos, hormonas, citocinas, factores de crecimiento, fármacos peptídicos, anticuerpos, fragmentos Fab de anticuerpos, antígenos, proteínas receptoras, enzimas, lectinas, proteínas de MHC, proteínas de adhesión celular y proteínas de unión. Los procedimientos de generación de proteínas de fusión son bien conocidos por los expertos en la técnica. Tales proteínas pueden producirse, por ejemplo, mediante acoplamiento químico usando reactivos de reticulación bifuncionales, mediante síntesis de novo de la proteína de fusión completa o mediante la unión de una secuencia de ADN que codifica el péptido dirigido a una secuencia de ADN que codifica el segundo péptido o proteína, seguido de la expresión de la proteína de fusión intacta.

En una realización, el péptido dirigido, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-22, está fusionado con una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina, tal como un fragmento Fc, que contiene dos dominios de región constante y una región bisagra pero carece de la región variable (véanse las patentes de EE. UU. N.º 6.018.026 y 5.750.375). La región Fc puede ser una región Fc natural o puede alterarse para mejorar determinadas cualidades, tales como cualidades terapéuticas, tiempo de circulación, agregación reducida, etc. Los péptidos y proteínas fusionados a una región Fc muestran normalmente una semivida mayor *in vivo* que el homólogo no fusionado. Además, una fusión a una región Fc permite la dimerización/multimerización del polipéptido de fusión.

Las moléculas VHH (o nanocuerpos), como se conocen por el experto en la técnica, son dominios variables de cadena pesada derivados de inmunoglobulinas desprovistas de manera natural de cadenas ligeras, tales como las derivadas de camélidos como se describe en el documento WO9404678. Una molécula de VHH de este tipo puede derivar de anticuerpos obtenidos en especies de camélidos, por ejemplo en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco y a veces se denomina dominio variable de camélido o camelizado. Véase, por ejemplo, Muyldermans., J. Biotechnology (2001) 74(4):277-302. Además de los camélidos, otras especies pueden producir anticuerpos de cadena pesada desprovistos de forma natural de cadenas ligeras. Las moléculas VHH son aproximadamente 10 veces más pequeñas que las moléculas de IgG. Son polipéptidos solos y muy estables, resistiendo condiciones de pH y temperatura extremas. Además, son resistentes a la acción de proteasas que no es el caso de los anticuerpos convencionales. Además, la expresión *in vitro* de VHH produce un alto rendimiento de VHH funcionales plegadas adecuadamente. Además, los anticuerpos generados en camélidos reconocerán epítopos distintos de los reconocidos por anticuerpos generados *in vitro* a través del uso de colecciones de anticuerpos o por medio de la inmunización de mamíferos distintos de camélidos (véase el documento WO 9749805).

Un aspecto de la presente invención comprende anticuerpos y fragmentos de unión a antígenos que se unen a IL-22. La divulgación proporciona CDR novedosas derivadas de colecciones de genes de inmunoglobulina humanos. La estructura para portar a una CDR es una cadena pesada o ligera de anticuerpo o una parte de ella, donde la CDR se ubica en una región de CDR natural. Las estructuras y ubicaciones de los dominios variables pueden determinarse como se describe en Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, N.º: 91-3242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, MD (1991).

Las secuencias de ADN y aminoácidos (AA) de realizaciones ilustrativas de los anticuerpos anti-IL-22 incluyendo sus fragmentos scFv, dominios V_H y V_L y CDR, se describen en las Figuras 7-10 y se enumeran en las Tablas 1 y 7. Se identifican veinte anticuerpos específicos no de línea germinal como GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11. Las posiciones CDR de los dominios V_H y V_L de los anticuerpos no de línea germinal se enumeran en la Tabla 2. Se identifican quince anticuerpos específicos de línea germinal como GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 087B03, 166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04, 356A11 y 368D04.

Tabla 1A: Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de dominios V_H y V_L, Fv y CDR de anticuerpos no de línea germinal

Región	Tipo	GIL01 SEQ ID	GIL16 SEQ ID	GIL45 SEQ ID	GIL60 SEQ ID	GIL68 SEQ ID	GIL92 SEQ ID	097D09 SEQ ID	062A09 SEQ ID	062G05 SEQ ID	087B03 SEQ ID
V _H	AA	NO: 5	NO: 23	NO: 41	NO: 59	NO: 77	NO: 95	NO: 113	NO: 131	NO: 149	NO: 167
V _L	AA	NO: 6	NO: 24	NO: 42	NO: 60	NO: 78	NO: 96	NO: 114	NO: 132	NO: 150	NO: 168
scFv	AA	NO: 7	NO: 25	NO: 43	NO: 61	NO: 79	NO: 97	NO: 115	NO: 133	NO: 151	NO: 169
H1	AA	NO: 8	NO: 26	NO: 44	NO: 62	NO: 80	NO: 98	NO: 116	NO: 134	NO: 152	NO: 170
H2	AA	NO: 9	NO: 27	NO: 45	NO: 63	NO: 81	NO: 99	NO: 117	NO: 135	NO: 153	NO: 171
H3	AA	NO: 10	NO: 28	NO: 46	NO: 64	NO: 82	NO: 100	NO: 118	NO: 136	NO: 154	NO: 172
L1	AA	NO: 11	NO: 29	NO: 47	NO: 65	NO: 83	NO: 101	NO: 119	NO: 137	NO: 155	NO: 173
L2	AA	NO: 12	NO: 30	NO: 48	NO: 66	NO: 84	NO: 102	NO: 120	NO: 138	NO: 156	NO: 174
L3	AA	NO: 13	NO: 31	NO: 49	NO: 67	NO: 85	NO: 103	NO: 121	NO: 139	NO: 157	NO: 175
V _H	ADN	NO: 14	NO: 32	NO: 50	NO: 68	NO: 86	NO: 104	NO: 122	NO: 140	NO: 158	NO: 176
V _L	ADN	NO: 15	NO: 33	NO: 51	NO: 69	NO: 87	NO: 105	NO: 123	NO: 141	NO: 159	NO: 177
scFv	ADN	NO: 16	NO: 34	NO: 52	NO: 70	NO: 88'	NO: 106	NO: 124	NO: 142	NO: 160	NO: 178
H1	ADN	NO: 17	NO: 35	NO: 53	NO: 71	NO: 89	NO: 107	NO: 125	NO: 143	NO: 161	NO: 179
H2	ADN	NO: 18	N.º: 36	NO: 54	NO: 72	NO: 90	NO: 108	NO: 126	NO: 144	NO: 162	NO: 180
H3	ADN	NO: 19	NO: 37	NO: 55	NO: 73	NO: 91	NO: 109	NO: 127	NO: 145	NO: 163	NO: 181
L1	ADN	NO: 20	NO: 38	NO: 56	NO: 74	NO: 92	NO: 110	NO: 128	NO: 146	NO: 164	NO: 182
L2	ADN	NO: 21	NO: 39	NO: 57	NO: 75	NO: 93	NO: 111	NO: 129	NO: 147	NO: 165	NO: 183
L3	ADN	NO: 22	NO: 40	NO: 58	NO: 76	NO: 94	NO: 112	NO: 130	NO: 148	NO: 166	NO: 184

Tabla 1B: Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de dominios V_H y V_L, F_V y CDR de anticuerpos no de línea germinal

Región	Tipo	367D04SE C ID	368D04 SEQ ID	166B06 SEQ ID	166G05 SEQ ID	375G06 SEQ ID	376B10 SEQ ID	354A08 SEQ ID	355B06 SEQ ID	355E04 SEQ ID	356A11 SEQ ID
V _H	AA	NO: 185	NO: 203	NO: 221	NO: 239	NO: 257	NO: 275	NO: 293	NO: 311	NO: 329	NO: 347
V _L	AA	NO: 186	NO: 204	NO: 222	NO: 240	NO: 258	NO: 276	NO: 294	NO: 312	NO: 330	NO: 348
scFv	AA	NO: 187	NO: 205	NO: 223	NO: 241	NO: 259	NO: 277	NO: 295	NO: 313	NO: 331	NO: 349
H1	AA	NO: 188	NO: 206	NO: 224	NO: 242	NO: 260	NO: 278	NO: 296	NO: 314	NO: 332	NO: 350
H2	AA	NO: 189	NO: 207	NO: 225	NO: 243	NO: 261	NO: 279	NO: 297	NO: 315	NO: 333	NO: 351
H3	AA	NO: 190	NO: 208	NO: 226	NO: 244	NO: 262	NO: 280	NO: 298	NO: 316	NO: 334	NO: 352
L1	AA	NO: 191	NO: 209	NO: 227	NO: 245	NO: 263	NO: 281	NO: 299	NO: 317	NO: 335	NO: 353
L2	AA	NO: 192	NO: 210	NO: 228	NO: 246	NO: 264	NO: 282	NO: 300	NO: 318	NO: 336	NO: 354
L3	AA	NO: 193	NO: 211	NO: 229	NO: 247	NO: 265	NO: 283	NO: 301	NO: 319	NO: 337	NO: 355
V _H	ADN	NO: 194	NO: 212	NO: 230	NO: 248	NO: 266	NO: 284	NO: 302	NO: 320	NO: 338	NO: 356
V _L	ADN	NO: 195	NO: 213	NO: 231	NO: 249	NO: 267	NO: 285	NO: 303	NO: 321	NO: 339	NO: 357
scFv	ADN	NO: 196	NO: 214	NO: 232	NO: 250	NO: 268	NO: 286	NO: 304	NO: 322	NO: 340	NO: 358
H1	ADN	NO: 197	NO: 215	NO: 233	NO: 251	NO: 269	NO: 287	NO: 305	NO: 323	NO: 341	NO: 359
H2	ADN	NO: 198	NO: 216	NO: 234	NO: 252	NO: 270	NO: 288	NO: 306	NO: 324	NO: 342	NO: 360
H3	ADN	NO: 199	NO: 217	NO: 235	NO: 253	NO: 271	NO: 289	NO: 307	NO: 325	NO: 343	NO: 361
L1	ADN	NO: 200	NO: 218	NO: 236	NO: 254	NO: 272	NO: 290	NO: 308	NO: 326	NO: 344	NO: 362
L2	ADN	NO: 201	NO: 219	NO: 237	NO: 255	NO: 273	NO: 291	NO: 309	NO: 327	NO: 345	NO: 363
L3	ADN	NO: 202	NO: 220	NO: 238	NO: 256	NO: 274	NO: 292	NO: 310	NO: 328	NO: 346	NO: 364

Tabla 2: Posiciones de CDR dentro de secuencias de aminoácidos de dominios V_H y V_L de anticuerpos no de línea germinal

CDR	GIL01	GIL16	GIL45	GIL60	GIL68	GIL92	097D09	062A09	062G05	087B03
H1	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35
H2	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66
H3	99-108	99-108	99-108	99-110	99-108	99-110	99-108	99-108	99-108	99-110
L1	24-34	24-34	23-36	23-36	23-33	23-36	24-34	24-34	24-34	23-36
L2	50-56	50-56	52-58	52-58	49-55	52-58	50-56	50-56	50-56	52-58
L3	89-97	89-97	91-100	91-100	88-98	91-101	89-97	89-97	89-97	91-100
CDR	367D04	368D04	166B06	166G05	375G06	376B10	354A08	355B06	355E04	356A11
H1	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	31-35	30-34	31-35	31-35	31-35
H2	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	50-66	49-65	50-66	50-66	50-66
H3	99-110	99-110	99-108	99-108	99-108	99-108	98-109	99-110	99-110	99-110
L1	23-36	23-36	23-33	23-33	23-33	23-33	23-36	23-36	23-36	22-35
L2	52-58	52-58	49-55	49-55	49-55	49-55	52-58	52-58	52-58	51-58
L3	91-100	91-100	88-98	88-98	88-98	88-98	91-101	91-101	91-101	90-100

Los anticuerpos anti-IL-22 de la presente invención pueden comprender opcionalmente regiones constantes de anticuerpo o partes de ellas. Por ejemplo, un dominio V_L puede estar unido en su extremo C-terminal a un dominio constante de cadena ligera como C_k o C_λ . Análogamente, un dominio V_H , o una parte de él, puede estar unido a la totalidad o a parte de una cadena pesada como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM y cualquier subclase de isotipo. Las regiones constantes se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat y col., Sequences of Proteins of Immunological Interest, N.º: 913242, National Institutes of Health Publications, Bethesda, MD (1991). Por lo tanto, los anticuerpos dentro del alcance de esta invención incluyen dominios V_H y V_L , o una parte de ellos, combinados con regiones constantes conocidas en la técnica.

Algunas realizaciones comprenden un dominio V_H , un dominio V_L o una de sus combinaciones, del fragmento Fv de 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11. Otra realización comprende un dominio V_H , un dominio V_L , o una de sus combinaciones, del fragmento Fv fragmento de un anticuerpo elegido de entre 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04. Las realizaciones adicionales comprenden seis regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los dominios V_H y V_L . Se proporcionan los anticuerpos cuyas secuencias CDR se incluyen dentro de las SEQ ID NO: 5-13, 2331, 41-49, 59-67, 77-85, 95-103, 113-121, 131-139, 149-157, 167-175, 185-193, 203-211, 221-229, 239-247, 257265, 275-283, 293-301, 311-319, 329-337, 347-355, 365-373, 383-391, 401-409, 419-427, 437-445, 455-463, 473481, 491-499, 509-517, 527-535, 545-553, 563-571, 581-589, 599-607 o 617-625. Por ejemplo, un anticuerpo puede comprender un fragmento H3 del dominio V_H de anticuerpos de línea germinal o no de línea germinal GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11 o de un anticuerpo elegido de entre 356A11, 354A08, 087B03 y 368D04.

En algunas realizaciones, los dominios V_H y/o V_L pueden ser de línea germinal, es decir, las regiones estructurales (FR) de estos dominios se mutan usando técnicas de biología molecular convencionales para hacerlas coincidir con las producidas por las células de línea germinal. En otras realizaciones, las secuencias fR siguen siendo divergentes de las secuencias de línea germinal consenso. En una realización de la presente invención, los anticuerpos de la línea germinal se muestran en la Tabla 7.

La divulgación proporciona secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos para los GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11 de línea germinal. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos para el dominio V_H de los GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 087B03, 166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04, 356A11 y 368D04 de línea germinal se representan en la Tabla 7 y la Figura 8. Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos para el dominio V_L de los GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09, 087B03, 166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04, 356A11 y 368D04 de línea germinal también se describen en la Tabla 7 y la Figura 8.

Se puede usar la mutagénesis para hacer que un anticuerpo sea más similar a una o más secuencias de línea germinal. Esto puede ser deseable cuando se introducen mutaciones en la región estructural de un anticuerpo a través de mutagénesis somática o a través de PCR propensa a errores. Se pueden identificar secuencias de línea germinal para los dominios V_H y V_L realizando alineamientos de secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos frente a la base de datos VBASE (MRC Center for Protein Engineering, R.U.). VBASE es un directorio extenso de todas las secuencias de región variable de línea germinal humana recopiladas a partir de más de mil secuencias publicadas, incluyendo las secuencias de las actuales publicaciones de las colecciones de datos Genbank y EMBL. En algunas realizaciones, se mutan las regiones FR de los scFv de conformidad con las coincidencias más próximas en la base de datos VBASE y se mantienen intactas las partes de las CDR.

Los anticuerpos desvelados pueden reaccionar específicamente con un epítipo que es el mismo que el epítipo reconocido por GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11, de tal forma que inhiben competitivamente la unión de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11 a IL-22 humana. Tales anticuerpos pueden determinarse en ensayos de unión competitiva. En una realización, el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, se une a un epítipo de IL-22 que se reconoce por 368D04, de tal forma que el anticuerpo inhibe competitivamente la unión de 368D04 a IL-22 humana. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, se une a un epítipo de IL-22 que se reconoce por 356A11, de tal forma que el anticuerpo inhibe competitivamente la unión de 356A11 a IL-22 humana. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo de IL-22 que se reconoce por 354A08, de tal forma que el anticuerpo inhibe competitivamente la unión de 354A08 a IL-22 humana. En otra realización, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo de IL-22 que es reconocido por 087B03, de tal forma que el anticuerpo inhibe competitivamente la unión de 087B03 a IL-22 humana. En una realización, la constante de asociación (K_A) de estos anticuerpos para IL-22 humana es al menos $10^9 M^{-1}$. En otras realizaciones, la constante de asociación de estos anticuerpos para IL-22 humana es de al menos $10^{10} M^{-1}$, de al menos $10^{11} M^{-1}$ o de al menos $10^{12} M^{-1}$. La afinidad de unión puede determinarse usando técnicas conocidas en la técnica, tales como ELISA, tecnología de biosensores, tal como análisis de interacción bioespecífica, u otras técnicas que incluyen las descritas en la presente solicitud.

Se contempla que los anticuerpos de la presente invención se pueden unir a otras proteínas, tales como, por ejemplo, proteínas recombinantes que comprenden la totalidad o una parte de IL-22.

5 Un experto en la técnica reconocerá que los anticuerpos desvelados pueden usarse para detectar, medir y/o inhibir proteínas que difieren en cierta medida de IL-22. Por ejemplo, estas proteínas pueden ser homólogos de IL-22. Se espera que los anticuerpos anti-IL-22 se unan a proteínas que comprenden una secuencia que es al menos aproximadamente un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más idéntica a cualquier secuencia de al menos 100, 80, 60, 40 o 20 aminoácidos contiguos de la secuencia descrita en la SEQ ID NO: 1.

10 Además de los análisis de homología de secuencia, pueden llevarse a cabo mapeo de epítomos (véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols, ed. Morris, Humana Press, 1996) y análisis de la estructura secundaria y terciaria para identificar estructuras 3D específicas adoptadas por los anticuerpos aquí divulgados y sus complejos con antígenos. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, cristalografía de rayos X (Engstrom (1974) Biochem. Exp. Biol., 11:7-13) y modelización por ordenador de representaciones virtuales de los presentes anticuerpos (Fletterick y col. 15 (1986) Computer Graphics and Molecular Modeling, en Current Communications in Molecular Biology, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

La divulgación proporciona un procedimiento para obtener anticuerpos anti-IL-22 que comprenden crear anticuerpos con secuencia(s) V_H y/o V_L de la Tabla 1 alteradas. Tales anticuerpos pueden obtenerse por un experto en la técnica usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, pueden introducirse sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos en regiones FR y/o CDR. Los cambios en FR se diseñan generalmente para mejorar la estabilidad e inmunogenicidad del anticuerpo, mientras que los cambios en CDR se diseñan normalmente para incrementar la afinidad del anticuerpo por su antígeno. Los cambios que incrementan la afinidad pueden ensayarse alterando la secuencia CDR y midiendo la afinidad del anticuerpo por su diana (véase Antibody Engineering, 2^a ed., Oxford University Press, ed. Borrebaeck, 1995).

Se contemplan los anticuerpos cuyas secuencias de CDR difieren insustancialmente de las incluidas en o incluidas dentro de las secuencias de las SEQ ID NO: 5-13, 23-31, 41-49, 59-67, 77-85, 95-103, 113-121, 131-139, 149-157, 167-175, 185-193, 203-211, 221-229, 239-247, 257-265, 275-283, 293-301, 311-319, 329-337, 347-355, 365-373, 383-391, 401-409, 419-427, 437-445, 455-463, 473-481, 491-499, 509-517, 527-535, 545-553, 563-571, 581-589, 599-607 o 617-625. Normalmente, esto implica sustitución de un aminoácido con un aminoácido que tiene carga, hidrofobicidad o características estereoquímica similares. También pueden realizarse sustituciones más drásticas en regiones FR, en contraste con regiones CDR, siempre que no afecten negativamente (por ejemplo, reducir afinidad en más del 50 % en comparación con el anticuerpo no sustituido) a las propiedades de unión del anticuerpo. También pueden realizarse sustituciones para hacer que el anticuerpo sea de línea germinal o estabilizar el sitio de unión a antígeno.

Las modificaciones conservadoras producirán moléculas que tienen características funcionales y químicas similares a las de la molécula a partir de la cual se realizan tales modificaciones. En contraste, las modificaciones sustanciales en las características funcionales y/o químicas de las moléculas pueden llevarse a cabo seleccionando sustituciones en la secuencia de aminoácidos que difieren significativamente en cuanto a su efecto sobre el mantenimiento de (1) la estructura del esqueleto molecular en la zona de la sustitución, por ejemplo, como una conformación de lámina o helicoidal, (2) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio diana o (3) el tamaño de la molécula.

45 Por ejemplo, una "sustitución de aminoácido conservadora" puede implicar una sustitución de un residuo de aminoácido nativo con un residuo no nativo, de modo que exista poco o ningún efecto sobre la polaridad o carga del residuo de aminoácido en esa posición. (Véase, por ejemplo, MacLennan y col., 1998, Acta Physiol. Scand. Suppl. 643:55-67; Sasaki y col., 1998, Adv. Biophys. 35:1-24).

50 Las sustituciones de aminoácidos deseadas (conservadoras o no conservadoras) pueden determinarse por los expertos en la técnica en el momento en que se deseen tales sustituciones. Por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos pueden usarse para identificar restos importantes de la secuencia de la molécula o para aumentar o disminuir la afinidad de las moléculas descritas en el presente documento. Las sustituciones de aminoácidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, las descritas en la Tabla 3

55

Tabla 3: Sustituciones de aminoácidos

Restos originales	Sustituciones ejemplares	Sustituciones más conservadoras
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser, Ala	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Gly (G)	Pro, Ala	Ala

(continuación)

Restos originales	Sustituciones ejemplares	Sustituciones más conservadoras
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucina	Leu
Leu (L)	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Ácido 1,4-diaminobutírico, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro (P)	Ala	Gly
Ser (S)	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr, Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucina	Leu

5 En algunas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos conservadoras también engloban restos de aminoácido no naturales que se incorporan normalmente mediante síntesis peptídica química más que mediante síntesis en sistemas biológicos.

10 En una realización, el procedimiento para preparar un dominio V_H variante comprende añadir, deleccionar o sustituir al menos un aminoácido de los dominios V_H descritos o combinar los dominios V_H descritos con al menos un dominio V_L, y ensayar la capacidad del dominio V_H variante de unirse a IL-22 o modular la actividad de IL-22.

Un procedimiento análogo para preparar un dominio V_L variante comprende añadir, deleccionar o sustituir al menos un aminoácido de los dominios V_L descritos o combinar los dominios V_L descritos con al menos un dominio V_H, y ensayar la capacidad del dominio V_L variante de unirse a IL-22 o modular la actividad de IL-22.

15 Un aspecto adicional de la divulgación proporciona un procedimiento para preparar anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen específicamente a IL-22. El procedimiento comprende:

- 20 (a) proporcionar un repertorio de partida de ácidos nucleicos que codifican un dominio V_H que carece de al menos una CDR o contiene al menos una CDR que se va a reemplazar;
- (b) insertar en o reemplazar la región CDR del repertorio de partida con al menos un ácido nucleico donador que codifica una secuencia de aminoácidos sustancialmente como se describe en el presente documento para a una CDR de V_H, proporcionando un repertorio de producto;
- (c) expresar los ácidos nucleicos del repertorio de producto;
- 25 (d) seleccionar un fragmento de unión a antígeno específico que se une a IL-22; y
- (e) recuperar el fragmento de unión a antígeno o el ácido nucleico que lo codifica.

30 En un procedimiento análogo al menos una CDR de V_L se combina con un repertorio de ácidos nucleicos que codifica un dominio V_L que carece de al menos una CDR o contiene al menos una CDR que se va a reemplazar. La al menos una CDR de V_H o V_L puede ser una CDR1, una CDR2, una CDR3 o una de sus combinaciones, incluyendo combinaciones de CDR de V_H y V_L, tales como las descritas en las Tablas 1 o 7, incluidas las descritas en las SEQ ID NO: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 620, 621, 622, 623, 624 o 625.

40 El dominio variable pueden incluir una CDR3 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR3 y el al menos un ácido nucleico donador codifica un aminoácido sustancialmente como se describe en las SEQ ID NO: 10, 13, 28, 31, 46, 49, 64, 67, 82, 85, 100, 103, 118, 121, 136, 139, 154, 157, 172, 175, 190, 193, 208, 211, 226, 229, 244, 247, 262, 265, 280, 283, 298, 301, 316, 319, 334, 337, 352, 355, 370, 373, 388, 391, 406, 409, 424, 427, 442, 445, 460, 463, 478, 481, 496, 499, 514, 517, 532, 535, 550, 553, 568, 571, 586, 589, otros 604, 607, 622 o 625.

El dominio variable puede incluir una CDR1 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR1 y el al menos un ácido nucleico donador codifica un aminoácido sustancialmente como se describe en las SEQ ID NO: 8,

50 11, 26, 29, 44, 47, 62, 65, 80, 83, 98, 101, 116, 119, 134, 137, 152, 155, 170, 173, 188, 191, 206, 209, 224, 227, 242, 245, 260, 263, 278, 281, 296, 299, 314, 317, 332, 335, 350, 353, 368, 371, 386, 389, 404, 407, 422, 425, 440, 443, 458, 461, 476, 479, 494, 497, 512, 515, 530, 533, 548, 551, 566, 569, 584, 587, otros 602, 605, 620 o 623.

El dominio variable pueden incluir una CDR2 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR2 y el al menos un ácido nucleico donador codifica un aminoácido sustancialmente como se describe en las SEQ ID NO: 9, 12, 27, 30, 45, 48, 63, 66, 81, 84, 99, 102, 117, 120, 135, 138, 153, 156, 171, 174, 189, 192, 207, 210, 225, 228, 243, 246, 261, 264, 279, 282, 297, 300, 315, 318, 333, 336, 351, 354, 369, 372, 387, 390, 405, 408, 423, 426, 441, 444, 459, 462, 477, 480, 495, 498, 513, 516, 531, 534, 549, 552, 567, 570, 585, 588, otros 603, 606, 621 o 624.

El dominio variable puede incluir una CDR3 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR3 y comprender adicionalmente una CDR1 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR1, donde el al menos un ácido nucleico donador codifica una secuencia de aminoácidos sustancialmente como las descritas en las Tablas 1 o 7.

El dominio variable puede incluir una CDR3 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR3 y comprender adicionalmente una CDR2 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR2, donde el al menos un ácido nucleico donador codifica una secuencia de aminoácidos sustancialmente como las descritas en las Tablas 1 o 7.

El dominio variable puede incluir una CDR3 que se va a reemplazar o carecer de una región codificante CDR3 y comprender adicionalmente una CDR1 y una CDR2 que se van a reemplazar o carecer de una región codificante CDR1 y CDR2, donde el al menos un ácido nucleico donador codifica una secuencia de aminoácidos sustancialmente como las descritas en las Tablas 1 o 7.

Usando metodología de ADN recombinante puede introducirse una secuencia CDR divulgada en un repertorio de dominios V_H o V_L que carezca de la CDR correspondiente (Marks y col. (BioTechnology (1992) 10: 779-783). Por ejemplo, se puede usar un cebador adyacente al extremo 5' del dominio variable y un cebador al tercer FR para generar un repertorio de secuencias de dominio variable carentes de CDR3. Este repertorio puede combinarse con una CDR3 de un anticuerpo divulgado. Usando técnicas análogas, pueden reordenarse partes de una secuencia CDR divulgada con partes de secuencias CDR de otros anticuerpos para proporcionar un repertorio de fragmentos de unión a antígeno que se unen a IL-22. Se puede expresar cualquier repertorio en un sistema huésped tal como presentación de fagos (descrito en el documento WO 92/01047 y en su correspondiente patente de EE. UU. N.º 5.969.108) de modo que se pueden seleccionar fragmentos de unión a antígeno que se unen a IL-22.

Otra alternativa usa mutagénesis aleatoria de las secuencias V_H o V_L divulgadas para generar dominios V_H o V_L variantes capaces todavía de unirse a IL-22. Una técnica usando PCR propensa a errores se describe por Gram y col. (Proc. Nat. Acad. Sci. EE. UU. (1992) 89: 3576-3580).

Otro procedimiento usa mutagénesis directa de las secuencias V_H o V_L descritas. Tales técnicas se describen por Barbas y col. (Proc. Nat. Acad. Sci. EE. UU. (1994) 91: 3809-3813) y Schier y col. (J. Mol. Biol. (1996) 263: 551-567).

Una parte de un dominio variable comprenderá al menos una región CDR sustancialmente tal como se describe en el presente documento y, opcionalmente, regiones marco interpuestas de los dominios V_H o V_L como se describen en el presente documento. La parte puede incluir la mitad C-terminal de FR1 y/o la mitad N-terminal de FR4. Los restos adicionales en el extremo N-terminal o C-terminal del dominio variable pueden no ser los mismos restos encontrados en anticuerpos naturales. Por ejemplo, la construcción de anticuerpos mediante técnicas de ADN recombinante a menudo introduce restos N- o C-terminales de su uso de enlazadores. Algunos enlazadores pueden usarse para unir dominios variables a otros dominios variables (por ejemplo, diacuerpos), dominios constantes o marcadores proteínicos.

Aunque las realizaciones ilustradas en los Ejemplos comprenden un par de dominios V_H y V_L "coincidentes", un experto en la técnica reconocerá que aspectos alternativos pueden comprender fragmentos de unión a antígeno que contienen una sola CDR de un dominio V_L o V_H . Cualquiera los dominios de unión a antígeno específicos monocatenarios puede usarse para rastrear en busca de dominios complementarios capaces de formar un fragmento de unión a antígeno específico de dos dominios capaz de, por ejemplo, unirse a IL-22. El rastreo puede llevarse a cabo mediante procedimientos de rastreo por presentación de fagos usando la llamada aproximación combinatoria dual jerárquica divulgada en el documento WO 92/01047. En esta aproximación, se usa una colonia individual que contiene un clon de cadena H o L para una colección completa de clones que codifican la otra cadena (L o H) y el dominio de unión a antígeno específico de dos cadenas resultante se selecciona de acuerdo con técnicas de presentación en fagos como se describen.

En algunas realizaciones alternativas, los anticuerpos anti-IL-22 pueden enlazarse a una proteína (por ejemplo, albúmina) mediante procedimientos recombinantes o de entrecruzamiento químico. Los anticuerpos divulgados también pueden unirse a una variedad de polímeros no proteínicos (por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos) de las maneras descritas en las patentes de EE. UU. NO: 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 o 4.179.337. Los anticuerpos pueden modificarse químicamente por conjugación covalente con un polímero, por ejemplo, para incrementar su semivida en la circulación sanguínea. En las patentes de EE. UU. N.º 4.766.106, 4.179.337, 4.495.285 y 4.609.546 se muestran procedimientos de unión y polímeros ejemplares.

- Los anticuerpos pueden modificarse para alterar su glucosilación; esto es, al menos un resto carbohidrato puede deletarse o añadirse al anticuerpo. Se puede llevar a cabo la delección o adición de sitios de glucosilación cambiando la secuencia de aminoácidos para eliminar o crear sitios de consenso de glucosilación, que son bien conocidos en la técnica. Otros medios para añadir restos carbohidratos es el acoplamiento químico o enzimático de glucósidos a restos de aminoácido del anticuerpo (véase el documento WO 87/05330 y Aplin y col. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem., 22: 259-306). También se puede llevar a cabo la eliminación de restos carbohidrato químicamente o enzimáticamente (véase Hakimuddin y col. (1987) Arch. Biochem. Biophys., 259: 52; Edge y col. (1981) Anal. Biochem., 118: 131; Thotakura y col. (1987) Meth. Enzymol., 138: 350).
- Los procedimientos para alterar una región constante de anticuerpo se conocen en la técnica. Los anticuerpos con función alterada (por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector tal como FcR sobre una célula o el componente C1 del complemento) pueden producirse reemplazando al menos un residuo de aminoácido en la parte constante del anticuerpo por un residuo diferente (véanse, por ejemplo, los documentos EP 388.151 A1, US 5.624.821 y US 5.648.260). Podrían describirse tipos de alteraciones similares que si se aplican a un anticuerpo murino o de otra especie reducirían o eliminarían funciones similares.
- Por ejemplo, es posible alterar la afinidad de una región Fc de un anticuerpo (p.ej., una IgG, tal como una IgG humana) por FcR (por ejemplo, Fc gamma R1) o C1q. Puede alterarse la afinidad reemplazando al menos un residuo especificado con al menos un residuo que tenga una funcionalidad apropiada en su cadena lateral o introduciendo un grupo funcional cargado, tal como glutamato o aspartato, o quizás un residuo no polar aromático tal como fenilalanina, tirosina, triptófano o alanina (véase, por ejemplo, el documento US 5.624.821).
- Por ejemplo, el reemplazo del residuo 297 (asparagina) con alanina en la región constante de IgG inhibe significativamente el reclutamiento de células efectoras, mientras que solo reduce ligeramente (aproximadamente tres veces más débil) la afinidad por C1q (véase, por ejemplo, el documento US 5.624.821). La numeración de los restos de la cadena pesada es la del índice EU (véase Kabat y col., 1991 *supra*). Esta alteración destruye el sitio de glucosilación y se cree que se requiere la presencia de carbohidrato para la unión de receptor de Fc. Se cree que cualquier otra sustitución en este sitio que destruya el sitio de glucosilación provoca una disminución similar en la actividad lítica. Se conocen también otras sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, el cambio de uno cualquiera de los restos 318 (Glu), 320 (Lys) y 322 (Lys), por Ala, que anulan la unión de C1q a la región Fc de anticuerpos de IgG (véase, por ejemplo, el documento US 5.624.821).
- Se pueden producir anticuerpos modificados que tienen una interacción reducida con un receptor de Fc. Por ejemplo, se ha mostrado que en IgG3 humana, que se une al receptor Fc gamma R1 humano, el cambio de Leu 235 por Glu destruye su interacción con el receptor. También pueden usarse mutaciones en sitios adyacentes o cercanos en la región de enlace de bisagra de un anticuerpo (por ejemplo, reemplazando los restos 234, 236 o 237 con Ala) para afectar la afinidad del anticuerpo por el receptor de Fc gamma R1. La numeración de los restos de la cadena pesada se basa en el índice EU (véase Kabat y col., 1991 *supra*).
- Los procedimientos adicionales para alterar la actividad lítica de un anticuerpo, por ejemplo, alterando al menos un aminoácido de la región N-terminal del dominio CH2, se describen en los documentos WO 94/29351 por Morgan y col. y US 5.624.821.
- Los anticuerpos de esta invención pueden marcarse con un marcador funcional o detectable. Estos marcadores incluyen radiomarcadores (por ejemplo, ^{131}I o ^{99}Tc), marcadores enzimáticos (por ejemplo, peroxidasa de rábano o fosfatasa alcalina) y otros restos químicos (por ejemplo biotina).
- La invención puede dar a conocer también un anticuerpo aislado tal y como se define en las reivindicaciones que se une a IL-22, en particular, IL-22 humana. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-IL-22 puede tener al menos una de las características siguientes: (1) es un anticuerpo monoclonal o de especificidad única; (2) es un anticuerpo humano; (3) es un anticuerpo generado *in vitro*; (4), es un anticuerpo generado *in vivo* (por ejemplo, sistema de ratón transgénico); (5) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{12} M^{-1} ; se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{11} M^{-1} ; (7) se une a IL-22 con una constante de asociación de al menos 10^{10} M^{-1} ; (8) se une con una constante de asociación de al menos 10^9 M^{-1} ; (12) se une a IL-22 con una constante de disociación de 150 pM o menos, (13) se une a IL-22 con una constante de disociación de 60 pM o menos, (14) inhibe la unión de IL-22 a IL-22R o a un complejo receptor de IL-22R e IL-10R2 con una CI_{50} de 10 nM o menos; (15) bloquea la proliferación mediada por IL-22 de células BaF3 con el receptor de iL-22 modificado con una CI_{50} de 150 pM o menos en otra realización, con una CI_{50} de 100 pM o menos en otra realización y con una CI_{50} de 10 pM o menos en otra realización; y (16) bloquea la secreción de GRO α mediada por IL-22 por células HT29 con una CI_{50} de 1 nM o menos en una realización, con una CI_{50} de 150 pM o menos en otra realización y con una CI_{50} de 10 pM o menos en otra realización.
- Un experto en la técnica apreciará que las modificaciones descritas anteriormente no son todas las posibles y que muchas otras modificaciones resultan evidentes para un experto en la técnica a la luz de las enseñanzas de la presente divulgación.

III. Ácidos nucleicos, clonación y sistemas de expresión

La divulgación proporciona ácidos nucleicos aislados que codifican los anticuerpos divulgados. Los ácidos nucleicos pueden comprender ADN o ARN y pueden ser sintéticos (completamente o parcialmente) o recombinantes (completamente o parcialmente). La referencia a una secuencia de nucleótidos como se describe en el presente documento engloba una molécula de ADN con la secuencia especificada y engloba una molécula de ARN con la secuencia especificada en la que U se sustituye por T.

También se proporcionan ácidos nucleicos que comprenden una secuencia codificante para una, dos o tres CDR, un dominio V_H , un dominio V_L , o sus combinaciones, como se divulgan en el presente documento, o una secuencia sustancialmente idénticas a ella (por ejemplo, una secuencia al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más idéntica a ella o que es capaz de hibridar bajo condiciones restrictivas con las secuencias divulgadas).

Se proporcionan ácidos nucleicos aislados que tienen secuencias de nucleótidos que codifican regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera de un anticuerpo anti-IL-22 que tiene al menos una CDR elegida de entre las SEQ ID NO: 8-13, 26-31, 44-49, 62-67, 80-85, 98-103, 116-121, 134-139, 152-157, 170-175, 188-193, 206-211, 224-229, 242-247, 260-265, 278-283, 296-301, 314-319, 332-337, 350-355, 368-373, 386-391, 404-409, 422-427, 440-445, 458-463, 476-481, 494-499, 512-517, 530-535, 548-553, 566-571, 584-589, 602-607 o 620-625; o una secuencia que codifica una CDR que difiere en uno o dos aminoácidos de las secuencias descritas en el presente documento.

El ácido nucleico puede codificar solo la región variable de cadena ligera o de cadena pesada o puede codificar también una región constante de cadena ligera o pesada de anticuerpo, enlazada de forma operativa a la región variable correspondiente. En una realización, la región variable de cadena ligera está enlazada a una región constante elegida de entre una región constante kappa o lambda. La región constante de cadena ligera puede ser también una de tipo kappa o lambda humana. En otra realización, la región variable de cadena pesada está enlazada a una región constante de cadena pesada de un isotipo de anticuerpo elegido de entre IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgA₁, IgA₂, IgD e IgE. La región constante de cadena pesada puede ser un isotipo IgG (por ejemplo, una IgG₁).

Las composiciones de ácido nucleico de la presente invención, aunque a menudo tienen la secuencia nativa (de ADNc o ADN genómico o sus mezclas), excepto por los sitios de restricción modificados y similares, pueden mutarse de acuerdo con técnicas estándar para proporcionar secuencias génicas. Para secuencias codificantes, estas mutaciones pueden afectar a la secuencia de aminoácidos como se desee. En particular, se contemplan secuencias de nucleótidos sustancialmente idénticas a o derivadas de secuencias nativas V, D, J, constantes, moduladoras y otras secuencias de este tipo descritas en el presente documento (donde "derivadas" indica que una secuencia es idéntica o modificada a partir de otra secuencia).

Se contempla que el ácido nucleico difiere (por ejemplo, difiere por sustitución, inserción o delección) del de las secuencias proporcionadas (por ejemplo, como sigue: en al menos uno pero menos de 10, 20, 30 o 40 nucleótidos; al menos uno pero menos del 1 %, 5 %, 10 % o 20 % de los nucleótidos del ácido nucleico objeto). Si fuera necesario para este análisis las secuencias deberían alinearse para una homología máxima. Las secuencias que forman bucles externos debidos a delecciones o inserciones o apareamientos inadecuados, se consideran diferencias. La diferencia puede estar en un/unos nucleótido(s) que codifica(n) un/unos residuo(s) no esencial(es) o la(s) diferencia(s) puede(n) ser una(s) sustitución(es) conservadora(s).

La divulgación también proporciona construcciones de ácidos nucleicos en forma de plásmidos, vectores, casetes de transcripción o de expresión, que comprenden al menos un ácido nucleico como se describe en el presente documento.

La divulgación proporciona además una célula hospedadora que comprende al menos una construcción de ácidos nucleicos descrita en el presente documento.

También se proporcionan los procedimientos de fabricación de la(s) proteína(s) codificada(s) a partir de la secuencia que comprende el/los ácido(s) nucleico(s) descrita en el presente documento. El procedimiento comprende cultivar células huésped bajo condiciones apropiadas de modo que expresen la proteína a partir del ácido nucleico. Tras la expresión y la producción, el dominio V_H o V_L o el miembro de unión específica pueden aislarse y/o purificarse usando cualquier técnica adecuada y después usarse como sea apropiado. El procedimiento también puede incluir las etapas de fusionar un ácido nucleico que codifica un scFv con ácidos nucleicos que codifican una porción Fc de un anticuerpo y que expresan el ácido nucleico fusionado en una célula. El procedimiento también puede incluir una etapa de germinalización.

Fragmentos de unión a antígeno, dominios V_H y/o V_L y vectores y moléculas de ácido nucleico codificantes pueden aislarse y/o purificarse de su entorno natural, en forma sustancialmente pura u homogénea o, en el caso de un ácido nucleico, libre o sustancialmente libre de ácido nucleico o genes de origen distinto al de la secuencia que codifica un polipéptido con la función requerida.

En la técnica se conocen sistemas para clonar y expresar polipéptidos en una variedad de células huésped. Las células adecuadas para producir anticuerpos se describen, por ejemplo, en Fernández y col. (1999) *Gene Expression Systems*, Academic Press, ed. En resumen, las células huésped adecuadas incluyen células de mamífero, células de insecto, células vegetales, células de levadura o células procariotas, por ejemplo, *E. coli*. Las células de mamíferos disponibles en la técnica para la expresión de polipéptidos heteróloga incluyen líneas celulares linfocíticas (por ejemplo, NSO), células HEK293, células de ovario de hámster chino (CHO), células COS, células HeLa, células renales de crías de hámster, oocitos y células procedentes de un animal transgénico, por ejemplo, células epiteliales mamarias. En una realización, los anticuerpos de la invención se expresan en células HEK293 o CHO. En otra realización, una selección de anticuerpos elegidos de entre 365A11, 354A08, 087B03 y 368D04 se expresan en células HEK293 o CHO. En otras realizaciones, los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de la invención se sitúan bajo el control de un promotor específico de tejido (por ejemplo, un promotor específico mamario) y los anticuerpos se producen en animales transgénicos. Por ejemplo, los anticuerpos se secretan en la leche del animal transgénico, tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja, una cabra o un roedor transgénico.

Los vectores adecuados pueden elegirse o construirse para que contengan secuencias reguladoras apropiadas, incluyendo secuencias promotoras, secuencias de terminación, secuencias de poliadenilación, secuencias potenciadoras, genes marcadores y otras secuencias. Los vectores también pueden contener un esqueleto vírico o plasmídico. Para más información, véase Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989). Muchas técnicas establecidas usadas con vectores, incluyendo la manipulación, preparación, mutagénesis, secuenciación y transfección de ADN, se describen en *Current Protocols in Molecular Biology*, segunda edición, Ausubel y col. ed., John Wiley & Sons (1992).

Un aspecto adicional de la divulgación proporciona un procedimiento para introducir el ácido nucleico en una célula hospedadora. Para células eucariotas, las técnicas de transfección adecuadas pueden incluir fosfato de calcio, DEAE-dextrano, electroporación, transfección mediada por liposomas y transducción usando retrovirus u otros virus, por ejemplo, vaccinia o baculovirus. Para células bacterianas, las técnicas adecuadas pueden incluir transformación con cloruro de calcio, electroporación y transfección usando bacteriófagos. La introducción de ADN puede ir seguida de un procedimiento de selección (por ejemplo, resistencia a fármacos) para seleccionar células que contienen el ácido nucleico.

IV. Usos de anticuerpos anti-IL-22

Los anticuerpos anti-IL-22 que actúan como antagonistas de IL-22 pueden usarse para regular al menos una respuesta inmunitaria mediada por IL-22, tal como actuando sobre células epiteliales en tejido sólido y modulando indirectamente respuestas inmunitarias corriente abajo, tal como bloqueando la expansión de subgrupos de linfocitos T, incluyendo, por ejemplo, linfocitos T_H17. Los anticuerpos de la invención pueden usarse en un procedimiento para regular una respuesta inmunitaria, comprendiendo el procedimiento poner en contacto IL-22 con un anticuerpo de la invención, regulando de este modo la respuesta inmunitaria. La respuesta inmunitaria puede comprender proliferación celular, actividad citolítica, secreción de citocinas o secreción de quimiocinas.

En consecuencia, los anticuerpos de la invención pueden usarse para inhibir directamente o indirectamente la actividad (por ejemplo, proliferación, diferenciación y/o supervivencia) de una célula inmunitaria o hematopoyética (por ejemplo, una célula de linaje mielóide, linfóide o eritroide o sus células precursoras) y, por tanto, pueden usarse para tratar una variedad de trastornos inmunitarios e hiperproliferativos. Los ejemplos no limitantes de trastornos inmunitarios que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, trastornos autoinmunitarios, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis asociada a lupus o espondilitis anquilosante), esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, VIH, síndrome de Sjogren, vasculitis, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis (incluyendo dermatitis atópica y dermatitis eccematosa), miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, colitis, diabetes mellitus (tipo I); afecciones inflamatorias de, por ejemplo, la piel (por ejemplo, psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), el sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis) y el páncreas (por ejemplo, pancreatitis); trastornos cardiovasculares, por ejemplo, trastornos metabólicos del colesterol, daño por radicales libres de oxígeno, isquemia; trastornos asociados con curación de heridas; trastornos respiratorios, p. ej, asma y EPOC (por ejemplo, fibrosis quística); afecciones inflamatorias agudas (por ejemplo, endotoxemia, sepsis y septicemia, síndrome de choque tóxico y enfermedad infecciosa); rechazo de trasplante y alergia. El trastorno asociado con IL-22 puede ser un trastorno artrítico, por ejemplo, un trastorno elegido de uno o más de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante; un trastorno respiratorio (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); o una afección inflamatoria de, por ejemplo, la piel (por ejemplo, psoriasis), el sistema cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis), del sistema nervioso (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer), el hígado (por ejemplo, hepatitis), el riñón (por ejemplo, nefritis), el páncreas (por ejemplo, pancreatitis) y los órganos gastrointestinal, por ejemplo, colitis, enfermedad de Crohn y EII; afecciones inflamatorias agudas, por ejemplo, endotoxemia, sepsis y septicemia, síndrome de choque tóxico y enfermedad infecciosa; fallo orgánico múltiple; enfermedad respiratoria (ARD); amiloidosis; nefropatías tales como glomeruloesclerosis, neuropatía membranosa, arterioesclerosis renal, glomerulonefritis, enfermedades fibroproliferativas del riñón, así como otras disfunciones y tumores renales. Debido a los efectos de IL-22 en epitelios, se pueden usar anticuerpos anti-IL-22 para tratar

cánceres epiteliales, por ejemplo, carcinoma, melanoma y otros. Para una descripción de un fundamento de la inhibición de IL-22 en estos y otros estados de enfermedad véase el documento WO 03/083062 (páginas 58-75).

La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central que se caracteriza por la inflamación y pérdida de vainas de mielina, el material graso que aísla los nervios y que es necesario para una función nerviosa correcta. La inflamación que se obtiene como resultado de una respuesta inmunitaria que es dependiente de IL-22 puede ser tratada con los anticuerpos y composiciones de esta invención. En el modelo de ratón experimental de encefalitis autoinmunitaria (EAE) (Tuohy y col. (J. Immunol. (1988) 141: 1126-1130), Sobel y col. (J. Immunol. (1984) 132: 23932401) y Traugott (Cell Immunol. (1989) 119: 114-129), el tratamiento de ratones con inyecciones de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 o 356A11 antes (y de forma continuada) de la inducción de EAE puede retrasar profundamente la aparición de la enfermedad. Esto puede servir como modelo para confirmar el uso del anticuerpo de la invención. Los anticuerpos de esta invención pueden usarse de forma similar en el tratamiento de la esclerosis múltiple en seres humanos.

La artritis es una enfermedad caracterizada por la inflamación de las articulaciones. La artritis reumatoide (AR) es la más frecuente de las artritis, implicando la inflamación de tejido conectivo y la membrana sinovial, una membrana que recubre la articulación. A menudo la membrana sinovial inflamada infiltra la articulación y daña el hueso y el cartílago de la articulación. Las proteínas y/o el transcrito de IL-22 e IL-22R se asocian con enfermedades óseas humanas. En biopsias sinoviales de AR, la proteína IL-22 se detecta en fibroblastos sinoviales vimentina+ y algunos macrófagos CD68+, mientras que IL-22R se detecta en fibroblastos sinoviales. El tratamiento de fibroblastos sinoviales con IL-22 induce la producción de proteína-1 quimioatrayente de monocitos, MCP-1, así como actividad metabólica general (Ikeuchi, H., y col. (2005) Arthritis Rheum. 52:1037-46). Los inhibidores de IL-22 mejoran los síntomas de la artritis reumatoide (WO 2005/000897 A2; patente de EE. UU. N.º 6.939.545). La secreción aumentada de citocinas y quimiocinas inflamatorias y, lo que es más importante, el aumento de la enfermedad producido por respuestas inmunitarias dependientes de IL-22, pueden tratarse con los anticuerpos de esta invención. De forma similar, los anticuerpos y composiciones de esta invención pueden usarse para tratar la AR u otras enfermedades en seres humanos.

El rechazo de trasplante es el fenómeno inmunológico donde los tejidos de un donante son "atacados" específicamente por células inmunitarias del huésped. Las células "atacantes" principales son los linfocitos T, cuyos receptores de células T reconocen las moléculas MHC del donante como "exógenas". Este reconocimiento activa las células T, que proliferan y segregan una variedad de citocinas y proteínas citolíticas que destruyen en última instancia el trasplante. Los modelos de MLR y de trasplante han sido descritos por Current Protocols in Immunology, segunda edición, en Coligan y col. ed., John Wiley & Sons, 1994; Kasaian y col. (Immunity (2002) 16: 559-569); Fulmer y col. (Am. J. Anat. (1963) 113: 273-285), y Lenschow y col. (Science (1992) 257: 789-792). Los anticuerpos y composiciones de esta invención pueden usarse para reducir la MLR y tratar el rechazo de trasplante y enfermedades relacionadas (por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped) dependientes de IL-22 en seres humanos.

Los anticuerpos de la presente invención también pueden usarse para tratar trastornos hiperproliferativos asociados con la actividad aberrante células que responden a IL-22 y células que responden a IL-22R/IL-10R2 administrando los anticuerpos en una cantidad suficiente para inhibir o reducir la hiperproliferación de células que responden a IL-22 y/o IL-22R y/o IL-10R2 en un sujeto y permitiendo que los anticuerpos traten o eviten el trastorno. La expresión de IL-22 e IL-22R es constitutiva en células epiteliales de diversidad de tejidos incluyendo, pero sin limitarse a, páncreas, pulmón, piel, intestino, hígado, riñón (Kotenko, S.V. y col. (2001) J. Biol. Chem. 276:2725-32; Xie, M.H. y col. (2000) J. Biol. Chem. 275:31335-9; Wolk, K. y col. (2004) Immunity 21:241-54). Además, el complejo receptor de IL-22 también se expresa en la superficie de fibroblastos de articulaciones enfermas e intestino normal (Ikeuchi, H. y col. (2005) Arthritis Rheum. 52:1037-46; Andoh, A. y col., (2005) Gastroenterology 129:969-84). Los derivados neoplásicos de estos tipos de células tener capacidad de hiperrespuesta a IL-22, modulando la capacidad de estas células de sobrevivir en el organismo. Así, los anticuerpos para IL-22 pueden usarse para inhibir la progresión de dichas neoplasias, por ejemplo carcinomas de células escamosas, carcinomas de células basales, carcinomas y papilomas de células transicionales, adenomas, adenocarcinoma, linitis plástica, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, vipoma, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma quístico adenoide, tumor carcinoide apendicular, prolactinoma, oncocitoma, adenoma de células de Hürtle, carcinoma de células renales, tumor de Grawitz, adenomas endocrinos múltiples, adenoma endometriode, neoplasias de anexos y apéndices de la piel, neoplasias mucoepidermoides, neoplasias quísticas mucinosas y serosas, cistoadenoma, pseudomixoma peritoneal, neoplasias ductales, lobulares y medulares, neoplasias de células acinares, neoplasias epiteliales complejas, tumor de Warthin, neoplasias gonadales especializadas, tumor estromal del cordón sexual, tecomoma, tumor de células de la granulosa, arrenoblastoma, tumor de células de Sertoli-Leydig, paraganglioma, feocromocitoma, tumor del glomus, nevus melanocítico, melanoma maligno, melanoma, melanoma nodular, nevus displásico, lentigo maligno, melanoma de propagación superficial o melanoma lentiginoso acral. Aunque el receptor de IL-22 no se detecta en células inmunitarias activadas o vírgenes *ex vivo*, la desregulación del receptor podría provocar que dichas células neoplásicas derivadas respondieran a IL-22 y, por tanto, inhibirlas mediante un anticuerpo para IL-22.

En otro aspecto, la divulgación presenta un procedimiento para disminuir, inhibir o reducir una respuesta de fase

aguda en un sujeto. El procedimiento incluye administrar al sujeto un anticuerpo anti-IL-22 o uno de sus fragmentos como se describe en el presente documento, en una cantidad suficiente para disminuir, inhibir o reducir la respuesta de fase aguda en el sujeto. En una realización, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano que padece un trastorno asociado con IL-22 como se describe en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, trastornos respiratorios, trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios. El agente de unión a IL-22 puede administrarse localmente, por ejemplo, por vía tópica, subcutánea u otras administraciones que no son en la circulación general.

Se cree que IL-22 ejerce sus efectos inflamatorios localmente, por ejemplo, actuando (por ejemplo, actuando directamente) como un modulador o un regulador de inflamación tisular en contraposición a efectos sistémicos directos. En consecuencia, la inhibición de la actividad de IL-22 usando, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-22 de la presente invención puede proporcionar un agente más efectivo (por ejemplo, menos tóxico), específico de tejido, antiinflamatorio que las modalidades antiinflamatorias sistémicas. Además, la inhibición de la actividad local de IL-22 usando, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL22 o uno de sus fragmentos descrito en el presente documento, puede proporcionar un candidato útil para su combinación con modalidades antiinflamatorias sistémicas.

V. Terapia de combinación

Se puede administrar una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-22 y al menos un agente terapéutico en tratamiento combinado. El tratamiento es útil para tratar afecciones o trastornos patológicos, tales como trastornos inmunitarios e inflamatorios. El término "en combinación" en este contexto significa que la composición de anticuerpo y el agente terapéutico se administran de forma sustancialmente contemporánea, bien simultáneamente o secuencialmente. Si se dan secuencialmente, al comienzo de la administración del segundo compuesto, el primero de los dos compuestos es aún detectable a concentraciones eficaces en el sitio de tratamiento. Si se dan secuencialmente, al comienzo de la administración del segundo compuesto, el primero de los dos compuestos no es detectable a concentraciones eficaces en el sitio de tratamiento.

Por ejemplo, el tratamiento combinado puede incluir al menos un anticuerpo anti-IL-22 coformulado con y/o coadministrado con, al menos un agente terapéutico adicional. Los agentes adicionales pueden incluir al menos un inhibidor de citocinas inhibidor, inhibidor de factor de crecimiento, inmunosupresor, agente antiinflamatorio, inhibidor metabólico, inhibidor enzimático, agente citotóxico y agente citostático, como se describe con más detalle a continuación. El agente adicional puede ser un tratamiento estándar para artritis, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE); corticoesteroides, incluyendo prednisolona, prednisona, cortisona y triamcinolona; y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tales como metotrexato, hidroxycloloquina (Plaquenil) y sulfasalazina, leflunomida (Arava), inhibidores del factor de necrosis tumoral, incluyendo etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade) (con o sin metotrexato) y adalimumab (Humira), anticuerpo anti-CD20 (por ejemplo, Rituxan), receptor de interleucina-1 soluble, tales como anakinra (Kineret), oro, minociclina (Minocin), penicilamina y agentes citotóxicos, incluyendo azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina. Tales tratamientos combinados pueden utilizar ventajosamente dosificaciones menores de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias. Además, los agentes terapéuticos divulgados en el presente documento actúan en rutas además de o que difieren de la ruta IL-22/IL- 22R/IL-10R2 y, por tanto, se espera que potencien y/o actúen en sinergia con los efectos de los anticuerpos anti-IL- 22.

Los agentes terapéuticos usados en combinación con anticuerpos anti-IL-22 pueden ser aquellos agentes que interfieren en diferentes etapas de la respuesta autoinmunitaria e inflamatoria subsiguiente. Al menos un anticuerpo anti-IL-22 descrito en el presente documento puede coformularse con, y/o coadministrarse con, al menos un antagonista de citocina y/o de factor de crecimiento. Los antagonistas pueden incluir receptores solubles, inhibidores peptídicos, moléculas pequeñas, fusiones de ligandos, anticuerpos y sus fragmentos de unión (que unen citocinas o factores de crecimiento o sus receptores u otras moléculas de superficie celular) y "citocinas antiinflamatorias" y sus agonistas.

Los ejemplos no limitantes de los agentes que pueden usarse en combinación con los anticuerpos anti-IL-22 descritos en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de al menos una interleucina (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12 (o una de sus subunidades p35 o p40), IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A-F (incluyendo sus heterodímeros, por ejemplo, heterodímero IL-17A/IL-17F), IL-18, IL-19, IL-20, IL-21 e IL-23 (o una de sus subunidades p19 o p40)); citocinas (por ejemplo, TNFa, LT, EMAP-II y GM-CSF); y factor de crecimiento (por ejemplo, FGF y PDGF). Los agentes también pueden incluir, pero no se limitan a, antagonistas de al menos un receptor para una interleucina, citocina y factor de crecimiento. Los anticuerpos anti-IL-22 pueden combinarse también con inhibidores (por ejemplo, anticuerpos o sus fragmentos de unión) de moléculas de superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD20 (por ejemplo Rituxan), CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, o sus ligandos, incluyendo CD154 (gp39, CD40L), o LFA-1/ICAM-1 y VLA-4/NCAM-1 (Yusuf-Makagiansar H. y col. (2002) Med Res Rev 22(2):146-67)). Los antagonistas que pueden usarse en combinación con anticuerpos anti-IL-22 descritos en el presente documento pueden incluir antagonistas de IL-1, IL-12 (o una de sus subunidades p35 o p40), TNFa, IL- 15, IL-17A-F (incluyendo sus heterodímeros, por ejemplo, heterodímero IL-17A/IL-17F), IL-18, IL-19, IL-20, IL-21 y IL-23 (o una de sus subunidades p19 o p40), y sus receptores.

Los ejemplos de dichos agentes incluyen antagonistas de IL-12 (tales como anticuerpos que unen IL-12 (véase, por ejemplo, el documento WO 00/56772) o una de sus subunidades p35 o p40); inhibidores de receptores de IL-12 (tales como anticuerpos para el receptor de IL-12); y receptor de IL-12 soluble y sus fragmentos. Los ejemplos de antagonistas de IL-15 incluyen anticuerpos contra IL-15 o su receptor, fragmentos solubles del receptor de IL-15 fragmentos y proteínas de unión a IL-15. Los ejemplos de antagonistas IL-18 incluyen anticuerpos para IL-18, fragmentos solubles del receptor de IL-18 y proteínas de unión a IL-18 (IL-18BP, Mallet y col. (2001) *Circ. Res.* 28). Los ejemplos de antagonistas de IL-1 incluyen inhibidores de enzima convertidora de interleucina-1 (ICE) (tales como Vx740), antagonistas de IL-1 (por ejemplo, IL-1 Ra (ANIKINRA, AMGEN)), sIL-1R II (Immunex) y anticuerpos anti-receptor de IL-1.

La terapia de combinación puede incluir al menos un anticuerpo anti-IL-22 coformulado con, y/o coadministrado con un antagonista, tal como un anticuerpo o uno de sus fragmentos de unión a antígeno o un receptor soluble, de al menos uno de IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/IL-17F o IL-23 (o una de sus subunidades p19 o p40).

Los ejemplos de antagonistas de TNF incluyen anticuerpos para TNF (por ejemplo, TNFa humano), tales como D2E7 (anticuerpo anti-TNFa humano, documento U.S. 6.258.562, Humira™ BASF); CDP-571/CDP-870/BAY-10-3356 (anticuerpos anti-TNFa humanizados, Celltech/Pharmacia); cA2 (anticuerpo anti-TNFa quimérico, Remicade™, Centocor); y fragmentos de anticuerpos anti-TNF (por ejemplo, CPD870). Otros ejemplos incluyen fragmentos de receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55 o p75 humanos) y derivados, tales como p55 kdTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 55 kD, Lenercept™) y 75 kdTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 75 kD, Enbrel™, Immunex, véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A). Los ejemplos adicionales incluyen antagonistas enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de enzima convertidora de TNFa (TACE) tales como derivado de ácido alfa-sulfonil-hidroxiámico (documento WO 01/55112) o inhibidor de N-hidroxiformamida (GW 3333, -005, o -022)) y TNF-bp/s-TNFR (proteínas de unión a TNF solubles, véase por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º: 9 (suplemento), S284; y *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (1995) Vol. 268, pág. 37-42). Los antagonistas de TNF pueden ser fragmentos de receptor de TNF soluble (por ejemplo, p55 o p75 humanos) y derivados, tales como 75 kdTNFR-IgG; e inhibidores de enzima convertidora de TNFa (TACE).

Los anticuerpos anti-IL-22 descritos en el presente documento pueden administrarse en combinación con al menos uno de los siguientes: antagonistas de IL-13, tales como receptores de IL-13 solubles y/o anticuerpos anti-IL-13; y antagonistas de IL-2, tales como proteínas de fusión de IL-2 (por ejemplo, DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2, Seragen, véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1993) Vol. 36, 1223) y anticuerpos anti-IL-2R (por ejemplo, anti-Tac (anticuerpo humanizado, Protein Design Labs, véase *Cancer Res.* 1990 Mar 1; 50 (5): 1495-502)). Otra combinación incluye anticuerpos anti-IL-22 en combinación con inhibidores anti-CD4 no deplecionantes, tales como IDEC-CE9.1/SB 210396 (anticuerpo anti-CD4, IDEC/SmithKline). Otras combinaciones más incluyen anticuerpos anti-IL-22 con antagonistas (tales como anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonísticos) de moléculas coestimuladoras, tales como cD80 (B7.1) y CD86 (B7.2); IcosL, ICOS, CD28 y CTLA4 (por ejemplo, CTLA4-Ig); ligando de glucoproteína P- selectina (PSGL); y citocinas antiinflamatorias y sus agonistas (por ejemplo, anticuerpos). Las citocinas antiinflamatorias pueden incluir IL-4 (ADNX/Schering); IL-10 (SCH 52000, IL-10 recombinante, ADNX/Schering); IL-13; y TGF.

Se puede coformular y/o coadministrar al menos un anticuerpo anti-IL-22 con al menos un fármaco antiinflamatorio, inmunosupresor, inhibidor metabólico e inhibidor enzimático. Los ejemplos no limitantes de los fármacos o inhibidores que pueden usarse en combinación con los antagonistas de IL-2 descritos en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, al menos uno de: fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (tal como ibuprofeno, Tenidap (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º 9 (suplemento), S280)), naproxeno (véase, por ejemplo, *Neuro Report* (1996) Vol. 7, pág. 1209-1213), Meloxicam, Piroxicam, Diclofenaco e Indometacina; Sulfasalazina (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º 9 (suplemento), S281); corticosteroides (tales como prednisolona); fármaco antiinflamatorio supresor de citocinas (CSAID); y un inhibidor de biosíntesis de nucleótidos (tal como un inhibidor de biosíntesis de purinas (por ejemplo, un antagonista de folato tal como el metotrexato) y un inhibidor de biosíntesis de pirimidina (por ejemplo, un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) tal como la leflunomida (véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º 9 (suplemento), S131; *Inflammation Research* (1996) Vol. 45, pág. 103-107)). Los agentes terapéuticos para su uso en combinación con antagonistas de IL-22/IL-22R o IL-22/IL-10R2 pueden incluir AINE, CSAID, inhibidores de DHODH (tales como leflunomida) y antagonistas de folato (tales como metotrexato).

Los ejemplos de inhibidores adicionales incluyen al menos uno de: corticoesteroide (oral, inhalado y de inyección local); inmunosupresores (tales como ciclosporina y tacrolimus (FK-506)); un inhibidor de mTOR (tal como sirolimus (rapamicina) o un derivado de rapamicina (por ejemplo, éster derivado de rapamicina tal como CCI-779 (Eli. L. (2002) *Current Opinion Investig. Drugs* 3(8):1249-53; Huang, S. y col. (2002) *Current Opinion Investig. Drugs* 3 (2): 295-304)); un agente que interfiere con la señalización de citocinas proinflamatorias tales como TNFa e IL-1 (por ejemplo, IRAK, NIK, IKK, p38 o un inhibidor de MAP cinasa); in inhibidor de COX2 (por ejemplo, celecoxib y sus variantes (MK-966), véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º: 9 (suplemento), S81); un inhibidor de fosfodiesterasa (tal como R973401, véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, N.º 9 (suplemento), S282)); un inhibidor de fosfolipasa (por ejemplo, un inhibidor de fosfolipasa 2 citosólica (cPLA2) tal

como análogos de trifluorometil cetona (documento U.S. 6.350.892)); un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF); un inhibidor del receptor del VEGF; y un inhibidor de la angiogénesis. Los agentes terapéuticos para su uso en combinación con anticuerpos anti-IL-22 pueden incluir inmunosupresores (tales como ciclosporina y tacrolimus (FK-506)); e inhibidores de mTOR (tales como sirolimus (rapamicina) o derivados de rapamicina (por ejemplo, ésteres derivados de rapamicina tales como CCI-779)); inhibidores de COX2 (tales como celecoxib y sus variantes); e inhibidores de fosfolipasa (tales como inhibidores de fosfolipasa 2 citosólica (cPLA2) (por ejemplo, análogos de trifluorometil cetona)).

Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden administrarse y/o coformularse con al menos un anticuerpo anti-IL-22, incluyen, pero no se limitan a, al menos uno de: antagonistas de TNF (tales como anticuerpos anti-TNF); fragmentos solubles de receptores de TNF (por ejemplo, p55 y p75 humanos) y sus derivados (tales como p55 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 55kD, Lenercept™) y 75 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 75 kD, Enbrel™)); antagonistas enzimáticos de TNF (tales como inhibidores de TACE); antagonistas de IL-12 (o una de sus subunidades p35 o p40), IL-15, IL-17A-F (incluyendo sus heterodímeros, por ejemplo, heterodímero IL-17A/IL-17F), IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22 e IL-23 (o una de sus subunidades p19 o p40); agentes deplecionantes de linfocitos T y linfocitos B (tales como anticuerpos anti-CD4 o anti-CD22); inhibidores de molécula pequeña (tales como metotrexato y leflunomida); sirolimus (rapamicina) y sus análogos (tales como CCI-779); inhibidores de Cox-2 y cPLA2; inhibidores de p38, TPL-2, Mk-2 y NFkB; rAgE y RAGE soluble; inhibidores de P-selectina y PSGL-1 (tales como anticuerpos para ellos e inhibidores de molécula pequeña); y agonistas del receptor de estrógenos beta (ERB) y antagonistas de ERB-NFkB. Los agentes terapéuticos que pueden administrarse y/o coformularse con al menos un anticuerpo anti-IL-22 pueden incluir al menos uno de: un fragmento soluble de un receptor de TNF (por ejemplo, p55 o p75 humanos) tal como 75 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 75 kD, Enbrel™); metotrexato; leflunomida; y sirolimus (rapamicina) y sus análogos (tales como CCI-779).

Los anticuerpos anti-IL-22 divulgados en el presente documento pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos para tratar trastornos inmunitarios específicos como se analizan con más detalle a continuación.

Los ejemplos no limitantes de agentes para tratar trastornos artríticos (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis inflamatoria, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y artritis psoriásica), con los que puede combinarse un anticuerpo anti-IL-22 incluyen al menos uno de los siguientes: antagonistas de TNF (tales como anticuerpos anti-TNF); fragmentos solubles de receptores de TNF (por ejemplo, p55 y p75 humanos) y sus derivados (tales como p55 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 55kD, Lenercept™) y 75 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 75 kD, Enbrel™)); antagonistas enzimáticos de TNF (tales como inhibidores de TACE); antagonistas de IL-12 (o una de sus subunidades p35 o p40), IL-15, IL-17A-F (incluyendo sus heterodímeros, por ejemplo, heterodímero IL-17A/IL-17F), IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23 (o una de sus subunidades p19 o p40) e IL-24; agentes deplecionantes de linfocitos T y linfocitos B (tales como anticuerpos anti-CD4, anti-CD20 o anti-CD22); inhibidores de molécula pequeña (tales como metotrexato y leflunomida); sirolimus (rapamicina) y sus análogos (por ejemplo, CCI-779); inhibidores de Cox-2 y cPLA2; AINE; inhibidores de p38, TPL-2, Mk-2 y NFkB; RAGE o RAGE soluble; inhibidores de P-selectina o PSGL-1 (tales como anticuerpos para ellos e inhibidores de molécula pequeña); agonistas del receptor de estrógenos beta (ERB) y antagonistas de ERB-NFkB. Los agentes terapéuticos que pueden administrarse y/o coformularse con al menos un antagonista de IL-22/IL-22RIL-10R2 pueden incluir al menos uno de: un fragmento soluble de un receptor de TNF (por ejemplo, p55 o p75 humanos) tal como 75 kDTNFR-IgG (proteína de fusión de IgG-receptor de TNF de 75 kD, Enbrel™); metotrexato; leflunomida; y sirolimus (rapamicina) o uno de sus análogos (por ejemplo, CCI-779).

Los ejemplos no limitantes de agentes para tratar esclerosis múltiple con los que pueden combinarse un anticuerpo anti-IL-22 incluyen interferón-β, por ejemplo, IFNβ-1a e IFNβ-1b), copaxona, corticoesteroides, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, anticuerpos para ligando CD40, anticuerpos para CD80 y antagonistas de IL-12, incluyendo anticuerpos que unen IL-12 (o una de sus subunidades p35 o p40).

Los ejemplos no limitantes de agentes para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino o la enfermedad de Crohn con los que puede combinarse un anticuerpo anti-IL-22 incluyen budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticoesteroides; ciclosporina; sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; antagonistas TNF como se describe en el presente documento; IL-4, IL-10, IL-13 y/o TGFβ o sus agonistas (por ejemplo, anticuerpos agonistas); IL-11; profármacos de prednisolona, dexametasona o budenosida conjugados con glucuronida o dextrano; oligodesoxinucleótidos fosforotioato antisentido de ICAM-1 (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor 1 del complemento soluble (TP10; T Cell Sciences, Inc.); mesalazina de liberación lenta; metotrexato; antagonistas del factor activador plaquetario (PAF); ciprofloxacina; y lignocaina.

Se puede usar un anticuerpo anti-IL-22 en combinación con al menos un anticuerpo dirigido a otras dianas implicadas en la regulación de respuestas inmunitarias, por ejemplo, rechazo de trasplante o enfermedad de injerto frente a huésped. Los ejemplos no limitantes de agentes para tratar respuestas inmunitarias con los que puede

combinarse un anticuerpo antagonista de IL-22/IL22R/IL10R2 de la invención o un fragmento de unión a antígeno del mismo incluyen los siguientes: anticuerpos contra moléculas de superficie celular, incluyendo, pero sin limitarse a, CD25 (receptor de IL-2a), CD11a (LFA-1), CD54 (ICAM-1), CD4, Cd45, CD28/CTLA4, CD80(B7-1), CD86(B7-2) o sus combinaciones. En otra realización, se usa un anticuerpo anti-IL-22 en combinación con al menos un agente inmunosupresor general, tal como ciclosporina A o FK506.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a kits para llevar a cabo la administración combinada de los anticuerpos anti-IL-22 con otros agentes terapéuticos. En una realización, el kit comprende al menos un anticuerpo anti-IL-22 formulado en un vehículo farmacéutico y al menos un agente terapéutico, formulado según sea apropiado en una o más preparaciones farmacéuticas separadas.

VI. Usos de diagnóstico

Los anticuerpos también pueden usarse para detectar la presencia de IL-22 en muestras biológicas. Correlacionando la presencia o el nivel de estas proteínas con una afección médica, un experto en la técnica puede diagnosticar la afección médica asociada. Por ejemplo, IL-22 induce cambios asociados con los provocados por citocinas inflamatorias (tales como IL-1 y TNFa) y los inhibidores de IL-22 mejoran los síntomas de artritis reumatoide (documento WO 2005/000897 A2). Las afecciones médicas ilustrativas que pueden diagnosticarse mediante los anticuerpos de esta invención incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, lupus, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y rechazo de trasplante.

Los procedimientos de detección a base de anticuerpos son bien conocidos en la técnica e incluyen ELISA, radioinmunoensayos, inmunotransferencias, transferencia de bandas western, citometría de flujo, inmunofluorescencia, inmunoprecipitación y otras técnicas relacionadas. Los anticuerpos pueden proporcionarse en un kit de diagnóstico que incorpora al menos uno de estos procedimientos para detectar IL-22. El kit puede contener otros componentes, empaquetado, instrucciones u otro material para facilitar la detección de la proteína y el uso del kit.

Los anticuerpos pueden modificarse con marcadores detectables, incluyendo grupos de ligando (por ejemplo, biotina), fluoróforos y cromóforos, radioisótopos, reactivos electrodenso o enzimas. Las enzimas se detectan por su actividad. Por ejemplo, la peroxidasa de rábano se detecta por su capacidad para convertir tetrametilbencidina (TMB) en un pigmento azul, cuantificable con un espectrofotómetro. Otros compañeros de unión adecuados incluyen biotina y avidina, IgG y proteína A, y otros pares receptor-ligando conocidos en la técnica.

Los anticuerpos también pueden estar enlazados funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a al menos otra entidad molecular, tal como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o multiespecífico), toxinas, radioisótopos, agentes citotóxicos o citostáticos, entre otros. Otras permutaciones y posibilidades son evidentes para los expertos en la técnica, y se consideran equivalentes dentro del alcance de la presente invención.

VII. Composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración

Algunas realizaciones de la invención incluyen composiciones que comprenden los anticuerpos de la invención. Las composiciones pueden ser adecuadas para uso farmacéutico y administración a pacientes. Las composiciones comprenden un anticuerpo de la presente invención y un excipiente farmacéutico. Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéutico" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, etc., que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de estos agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluirse en un contenedor, envase o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Los procedimientos para llevar a cabo la administración son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas se puedan administrar por vía tópica u oralmente, o ser capaces de transmitirse a través de membranas mucosas. Los ejemplos de administración de una composición farmacéutica incluyen ingesta oral o inhalación. La administración también puede ser intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intracavidad, subcutánea, cutánea o transdérmica.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación intradérmica o subcutánea incluyen normalmente al menos uno de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua, solución salina, aceites fijados, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetato, citrato o fosfato; y agentes de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Se puede ajustar el pH con ácidos o bases. Tales preparaciones se pueden incluir en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiple.

Las soluciones o suspensiones usadas para administración intravenosa incluyen un vehículo tal como suero salino fisiológico, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ), etanol o poliol. En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida para una fácil inyectabilidad. A menudo puede obtenerse una fluidez apropiada usando lecitina o tensioactivos. La composición también debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. Se puede lograr la evitar microorganismos con agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, etc. en muchos casos, pueden incluirse en la composición agentes isotónicos (azúcar), polialcoholes (manitol y sorbitol) o cloruro de sodio. Puede llevarse a cabo la absorción prolongada de la composición añadiendo un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. La composición puede incluirse en gelatina o comprimirse en comprimidos. Con el fin de la administración oral, pueden incorporarse los anticuerpos con excipientes y colocarlos en comprimidos, trociscos o cápsulas. Pueden incluirse en la composición materiales adyuvantes o agentes de unión farmacéuticamente compatibles. Los comprimidos, trociscos y cápsulas pueden contener (1) un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; (2) un excipiente tal como almidón o lactosa, (3) un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; (4) un lubricante tal como estearato de magnesio; (5) un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; o (6) un agente edulcorante o un agente saborizante.

La composición farmacéutica también puede administrarse por vía transmucosa o transdérmica. Por ejemplo, los anticuerpos que comprenden una porción Fc pueden ser capaces de atravesar membranas mucosas del intestino, la boca o los pulmones (por medio de receptores de Fc). Se puede llevar a cabo la administración transmucosa mediante el uso de pastillas para chupar, pulverizadores nasales, inhaladores o supositorios. También se puede llevar a cabo la administración transdérmica mediante el uso de una composición que contenga pomadas, bálsamos, geles o cremas conocidos en la técnica. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Para la administración por inhalación, los anticuerpos se suministran en una pulverización de aerosol desde un contenedor o dispensador presurizado, que contiene un propulsor (por ejemplo, líquido o gas) o un nebulizador.

En algunas realizaciones, los anticuerpos de esta invención se preparan con vehículos para proteger los anticuerpos contra su eliminación rápida del organismo. A menudo se usan polímeros biodegradables (por ejemplo, acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico). Los procedimientos para la preparación de tales formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica. También pueden usarse suspensiones liposomales como vehículos farmacéuticamente aceptables. Los liposomas pueden prepararse de acuerdo con procedimientos establecidos conocidos en la técnica (patente de EE. UU. N.º 4.522.811).

Los anticuerpos o composiciones de anticuerpos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces, como se describe. Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden variar con la edad, la condición, el sexo y la gravedad de la afección médica del sujeto. La dosificación apropiada puede ser determinada por un médico basándose en indicios clínicos. Los anticuerpos o composiciones pueden administrarse como una dosis en bolo para maximizar los niveles en circulación de anticuerpos durante el mayor tiempo posible. También puede usarse la infusión continua después de la dosis en bolo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "sujeto" incluya animales humanos y no humanos. Los sujetos pueden incluir un paciente humano que tiene un trastorno caracterizado por células que expresan IL-22, por ejemplo, una célula cancerosa o una célula inmunitaria. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, tales como primates no humanos, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

Los ejemplos de intervalos de dosificación que pueden administrarse a un sujeto pueden elegirse de entre: 1 µg/kg a 20 mg/kg, 1 µg/kg a 10 mg/kg, 1 µg/kg a 1 mg/kg, 10 µg/kg a 1 mg/kg, 10 µg/kg a 100 µg/kg, 100 µg/kg a 1 mg/kg, 250 µg/kg a 2 mg/kg, 250 µg/kg a 1 mg/kg, 500 µg/kg a 2 mg/kg, 500 µg/kg a 1 mg/kg, 1 mg/kg a 2 mg/kg, 1 mg/kg a 5 mg/kg, 5 mg/kg a 10 mg/kg, 10 mg/kg a 20 mg/kg, 15 mg/kg a 20 mg/kg, 10 mg/kg a 25 mg/kg, 15 mg/kg a 25 mg/kg, 20 mg/kg a 25 mg/kg, y 20 mg/kg a 30 mg/kg (o mayor). Estas dosificaciones pueden administrarse diariamente, semanalmente, bisemanalmente, mensualmente o con menos frecuencia, por ejemplo, bianualmente, dependiente de la dosificación, del procedimiento de administración, del trastorno o síntoma(s) que se va a tratar y de las características del sujeto individual. Las dosificaciones también pueden administrarse mediante infusión continua (tal como a través de una bomba). La dosis administrada también puede depender de la vía de administración. Por ejemplo, la administración subcutánea puede requerir una dosificación mayor que la administración intravenosa.

En algunas circunstancias, puede ser ventajoso formular composiciones en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento, se refiere a unidades discretas adecuadas para el paciente. Cada unidad de dosificación contiene una cantidad predeterminada de anticuerpo calculada para producir un efecto terapéutico en asociación con el vehículo. La unidad de dosificación depende de las características de los anticuerpos y del efecto terapéutico

concreto que se quiere lograr.

- La toxicidad y la eficacia terapéutica de la composición puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL50/DE50. Los anticuerpos que muestran índices terapéuticos grandes pueden ser menos tóxicos y/o más terapéuticamente eficaces.
- Los datos obtenidos a partir de los ensayos con cultivos celulares y estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación en seres humanos. La dosificación de estos compuestos puede estar dentro del intervalo de concentraciones de anticuerpos en circulación en la sangre, que incluye un DE50 con poca o nula toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de la composición de dosificación empleada y de la vía de administración. Para cualquier anticuerpo usado en la presente invención, puede estimarse inicialmente la dosis terapéuticamente eficaz usando ensayos con cultivos celulares. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluya la CI50 (es decir, la concentración de anticuerpos que logra una inhibición semimáxima de los síntomas). Los efectos de cualquier dosificación concreta pueden monitorizarse mediante un bioensayo adecuado. Los ejemplos de bioensayos adecuados incluyen ensayos de duplicación de ADN, ensayos a base de transcripción, ensayos de unión de IL-22/IL-22R, ensayos de unión de IL-22/IL-10R2, IL-22/IL-22R/IL-10R2 y otros ensayos inmunológicos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Selección de scFv anti-IL-22 Selección de GIL01 y GIL68 originales

- Se aislaron GIL01 y GIL68 a partir de colecciones de scFv mediante selección soluble con IL-22. Las selecciones solubles se llevaron a cabo usando IL-22 biotinilada con una proteína marcada con His/FLAG en N-terminal (bio-IL-22 H/F). Bio-IL-22 H/F se usó inicialmente a una concentración de 100 nM. Se usó una colección de scFv en fagémidos, que es una versión expandida de la colección de $1,38 \times 10^{10}$ descrita (Vaughan y col., 1996), para seleccionar anticuerpos específicos para IL-22. Se bloquearon scFv en fagos purificados (10^{12} unidades de transducción, (ut)) durante 30 minutos en 100 μ l de MPBS al 3 % (leche en polvo en PBS al 3 %), después se añadió bio-IL-22 H/F y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió fago/antígeno a 50 μ l de perlas magnéticas de estreptavidina M280 Dynal, que se habían bloqueado durante 1 hora a 37 °C en 1 ml MpBS al 3 %, después se incubó durante otros 15 minutos a temperatura ambiente. Las perlas se capturaron usando una rejilla magnética y se lavaron 4x en 1 ml de MPBS al 3 %/Tween 20 al 0,1% (v/v) seguido de tres lavados en PBS. Después del último lavado, se resuspendieron las perlas en 100 μ l de PBS y se usaron para infectar 5 ml de células TG-1 de *E. coli* en crecimiento exponencial. Las células y los fagos sobre las perlas se incubaron durante 1 hora a 37 °C (30 minutos estacionario, 30 minutos con agitación a 250 rpm), y después se extendieron sobre placas 2TYAG. Las placas se incubaron a 30 °C durante la noche y las colonias se visualizaron al día siguiente. Las colonias se rasparon de placas, se pasaron a 10 ml de caldo 2TY y se añadió glicerol al 15 % para almacenamiento a -70 °C.

- Los cultivos madre de glicerol del primer ciclo de selección por fijación se superinfectaron con fago colaborador y se rescataron para proporcionar partículas scFv en fago que expresan anticuerpos para el segundo ciclo de selección. Se llevaron a cabo un segundo y un tercer ciclo de selección soluble como se describe anteriormente, bajando la concentración de bio-IL-22 H/F a 50 nM.

Aislamiento de GIL16, GIL45, GIL60 y GIL92 originales

- Se aislaron GIL16, GIL45, GIL60 y GIL92 a partir de colecciones de scFv mediante una combinación de fijación en una proteína de fusión de IL-22 y selección soluble con bio-IL-22 H/F. Se recubrieron los pocillos de una placa de microvaloración con 10 μ g/ml (PBS de Dulbecco, pH 7,4) de proteína de fusión de IL-22 humana y se incubó durante la noche a 4°C. Los pocillos se lavaron en PBS y se bloquearon durante 2 horas a 37 °C en un MPBS al 3 %. Se añadieron fagos purificados (10^{12} ut) en 100 μ l de MPBS 3 % a pocillos bloqueados y se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los pocillos se lavaron 10 veces con PBST (PBS que contenía Tween 20 al 0,1 % v/v) y después 10 veces con PBS. Las partículas de fago unidas se eluyeron con 100 μ l de solución de tripsina (0,5 μ g/ml de tripsina en Tris 50 mM a pH 8, CaCl₂ 1 mM) durante 30 minutos a 37 °C. Los fagos eluidos se usaron para infectar 10 ml de *E. coli* TG1 en crecimiento exponencial. Las células infectadas se crecieron en caldo 2TY durante 1 hora a 37 °C, como anteriormente, después se sembraron en placas 2TYAG y se incubaron durante la noche a 30 °C. Las colonias resultantes se rasparon de las placas y se rescataron los fagos como se describe anteriormente. Se llevó a cabo un segundo ciclo de selección soluble como se describe anteriormente, usando bio-IL-22 H/F 100 nM.

Ejemplo 2: ScFv bloquea la unión de IL-22 a IL-22R

- Se llevaron a cabo ensayos de inhibición en los anticuerpos GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68 y GIL92 originales para identificar los anticuerpos que bloquean o alteran la unión de IL-22 a IL-22R y/o al complejo receptor de IL-22.

Se analizaron extractos periplásmicos que contenían scFv en bruto para determinar la capacidad para inhibir la unión de bio.IL-22 a H/F a una proteína receptora de IL-22 humana (hIL-22R). Las colonias resultantes de las selecciones se tomaron en placas de 96 pocillos que contenían 100 µl de 2TYAG. Se indujo la producción de ScFv mediante la adición de IPTG 1 mM a cultivos en crecimiento exponencial e incubación durante la noche a 30 °C. Se prepararon extractos periplásmicos (Griffiths y col., 1993) en MoPs 50 mM pH 7,4/EDTA 0,5 mM/Sorbitol 0,5 M.

Las placas de microvaloración se recubrieron con 1,25 µg/ml de un anticuerpo de proteína receptora de IL-22 (en PBS) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron después tres veces en PBS y se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con PBS que contenía un 2 % de leche en polvo (MPBS al 2 %). Después de otros 3 lavados, se añadieron 50 µl de medio condicionado celular al 25 % que contenía una proteína receptora de IL-22 a cada pocillo y se incubó durante la noche a 4 °C. El día siguiente, se añadieron 25 µl de muestra y 25 µl de bio.IL-22 H/F (54 ng/ml en PBS/BSA al 0,05 %/Tween al 0,05 %) a las placas lavadas y se incubó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de 3 lavados en PBST, se detectó la unión de bio.IL-22 H/F con europio-estreptavidina y se detectó por TRF con el kit de reactivo DELFIA® y el lector de placas Victor 2™ (Perkin Elmer).

Los clones que mostraron inhibición de la unión a IL-22 se ensayaron de nuevo como scFv purificados. Se usaron tanto los ensayos de unión de IL-22/IL-22R (descritos anteriormente) como el ensayo de IL-22/complejo receptor de IL-22 (descrito más adelante). Las concentraciones de ScFv se valoraron con el fin de establecer las potencias de los clones medidas mediante valores de CI50 de ensayo. Éstas se determinaron usando el programa informático GraphPad Prism y ajuste de curvas de ecuación logístico de cuatro parámetros. Los resultados de la muestra del ensayo de complejo receptor de IL-22 se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 3: Verificación de unión a IL-22 mediante ELISA de fagos

Para establecer la especificidad de los scFv por IL-22, se realizó un ELISA en fagos usando proteína de fusión de IL-22, IL-22 H/F y una proteína no relacionados. Se inocularon colonias individuales de *E. coli* que contenían fagémidos en placas de 96 pocillos que contenían 100 µl de medio 2TYAG por pocillo. Se añadieron fagos colaboradores M13K07 hasta una multiplicidad de infección (mdi) de 10 al cultivo en crecimiento exponencial y las placas se incubaron durante 1 hora adicional a 37 °C. Las placas se centrifugaron en una centrífuga Benchtop a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se retiró y los sedimentos celulares se resuspendieron en 100 µl de 2TYAK y se incubaron a 30 °C durante la noche con agitación. Al día siguiente, las placas se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 minutos y se transfirieron 100 µl de sobrenadante que contenía fagos de cada pocillo a una placa de 96 pocillos recién preparada. Las muestras de fagos se bloquearon en una concentración final de MPBS al 3 % durante 1 hora a temperatura ambiente.

Las placas de microvaloración se recubrieron con 1 µg/ml de proteína de fusión de IL-22, IL-22 H/F o una proteína no relacionada y se incubaron durante la noche a 4°C. Después del recubrimiento, las soluciones se retiraron de los pocillos y las placas se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente en MPBS al 3 %. Las placas se aclararon con PBS y después se añadieron 50 µl de fagos prebloqueados a cada pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora, después se lavaron con 3 cambios de PBST seguidos de 3 cambios de PBS. A cada pocillo se añadieron 50 µl de una dilución 1:5000 de un conjugado de anti-M13-HRP (Pharmacia) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron 3 veces con PBST y después 3 veces con PBS. Se añadieron cincuenta µl de sustrato TMB a cada pocillo y se incubó hasta el desarrollo de color. La reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl de H₂SO₄ 0,5 M y se midió la absorbancia a 450 nm. Estos experimentos confirmaron la unión específica de clones de scFv a IL-22.

Ejemplo 4: Conversión de scFv en IgG

Se amplificaron regiones V de cadena pesada y cadena ligera de clones de scFv con cebadores específicos de clones. Los productos de PCR se digirieron con enzimas de restricción apropiadas y se subclonaron en vectores que contienen dominio constante de cadena pesada de IgG4 humana (para dominios V_H) o vectores que contienen dominios constantes de cadena ligera lambda o kappa, según convenga (dominios V_L). Se determinaron las líneas germinales humanas más próximas de los segmentos V_H y V_L y esta información se usó para indicar si se usaron los dominios constantes de cadena ligera kappa o lambda (Tabla 4). La correcta inserción de dominios de región V en los plásmidos se verificó secuenciando el ADN plasmídico de colonias de *E. coli* individuales. Los plásmidos se prepararon a partir de cultivos de *E. coli* mediante técnicas estándar y las construcciones de cadena ligera y pesada se cotransfectaron en células HEK 293 EBNA usando técnicas estándar. La IgG segregada se purificó usando sefariosa con proteína A (Pharmacia) y se intercambio de tampón en PBS.

Tabla 4: Líneas germinales V_H y V_L de clones neutralizadores de IL-22

Clon	Línea germinal de V _H	Línea germinal de V _L
GIL01	3-11 (DP35)	Vk1: L12
GIL16	1-18 (DP14)	Vk1: L12
GIL45	3-33 (DP50)	VL2:2a2 (DPL11)
GIL60	3-20 (DP32)	VL2:2a2 (DPL11)

(continuación)

Clon	Línea germinal de V _H	Línea germinal de V _L
GIL68	1-2 (DP8)	VL3:3h
GIL92	1-2 (DP8)	VL1:1e (DPL8)

La potencia de la IgG purificada se verificó en el ensayo bioquímico de inhibición del complejo receptor de IL-22 como se describe a continuación. Las concentraciones de IgG se evaluaron con el fin de obtener valores de potencia. Los datos de potencia de la muestra se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Potencia de IgG y scFv de IL-22 en el ensayo de inhibición del complejo receptor de IL-22

Clon	Potencia de ScFv (nM)	Potencia de IgG (nM)
GIL01	104	13
GIL16	49	10
GIL60	43	15
GIL68	7	2
GIL92	16	no obtenible
GIL45	358	180

10 Ejemplo 5: Optimización de anticuerpos con IL-22

Se crearon grandes colecciones de presentación de ribosomas y se rastrearon para scFv que reconocieran específicamente IL-22 humana recombinante, esencialmente como se describe en Hanes y col. (2000). Inicialmente, los cinco clones originales (GIL01, GIL16, GIL60, GIL68 y GIL92) se convirtieron a formato de presentación de ribosomas y esta plantilla se usó posteriormente para la creación de colecciones. En el nivel de ADN, se añadió el promotor T7 en el extremo 5' para la transcripción eficaz a ARNm. En el nivel de ARNm, la construcción contenía un sitio de unión a ribosoma procariota (secuencia Shine-Dalgarno) y horquillas en 5' y 3' para la estabilidad del ARNm. En el extremo 3' de la cadena sencilla, se retiró el codón de detención y se añadió una porción de gIII para que actuara como espaciador, permitiendo el plegamiento del scfv alejado del túnel ribosómico (Hanes y col. 2000).

Se crearon colecciones de presentación de ribosomas a partir de los clones principales por mutagénesis de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) monocatenarias usando PCR con polimerasa de ADN *Taq* sin actividad correctora. Se realizaron selecciones basadas en la afinidad donde la colección se incubó con bio.IL-22 H/F, seguido por perlas paramagnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynal M280). Los complejos terciarios (ARNm- ribosoma-scFv) se recuperaron por separación magnética, mientras que los complejos no unidos se eliminaron por lavado. Después, se recuperaron los ARNm que codificaban los scFv unidos por RT-PCR como se describe (Hanes y col.,2000) y se repitió el procedimiento de selección con concentraciones decrecientes (100 nM - 10 pM a lo largo de 5 ciclos) de bio.IL-22 H/F.

Se introdujo PCR propensa a errores para incrementar adicionalmente el tamaño de la colección. La tasa de error que se empleó creó, de media, 7,2 mutaciones por cada 1.000 pb después de una reacción de PCR estándar basada en el procedimiento Cadwell y Joyce (1992). Las reacciones de PCR propensa a errores iniciales tuvieron lugar entre el primer y el segundo ciclo de selección.

Se prepararon colecciones de recombinación de V_H/V_L para cada clon original a partir de los resultados de presentación de ribosomas de V_H y V_L de CDR después del segundo o cuarto ciclo de selecciones. La parte V_H del resultado de la selección de CDR de V_H para un linaje concreto se amplificó por PCR específicamente, usando cebadores específicos de clon. La parte V_L del resultado de la selección de CDR de V_L para el mismo linaje se amplificó por separado. Estos dos productos de PCR se recombinaron mediante una reacción de PCR solapante. Esto creó una colección completa de productos scFv que contenía todos los componentes requeridos para ciclos adicionales de selección por presentación de ribosomas.

Para algunos clones, también se utilizaron colecciones de presentación de fagos. Se crearon colecciones de fagos por mutagénesis de CDR monocatenarias usando reacciones de PCR con cebadores apropiados y se seleccionaron como se describe anteriormente. Estos resultados se combinaron además con resultados de selección por presentación de ribosomas para crear colecciones de recombinación de V_HM₁. Los resultados de la selección de V_H del cuarto ciclo de presentación de ribosomas, junto con los resultados del tercer ciclo de presentación de fagos, se combinaron con los resultados de V_L del mismo linaje. Esto se logró usando cebadores específicos de clon y PCR solapante para producir colecciones de recombinación de V_H/V_L. Las selecciones con bio.IL-22 H/F soluble continuaron en formato de presentación de ribosomas, como se describe anteriormente. Las regiones de scFv de resultados de selección se clonaron direccionalmente en pCANTAB6 para la producción de scFv para análisis bioquímico de alto rendimiento.

55

Ejemplo 6: Identificación de clones optimizados

Se usaron dos ensayos para el análisis de alto rendimiento de los resultados de la selección. Los resultados derivados de los clones GIL01, GIL68 y GIL16 se analizaron en un ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF®, Cis Biointernational), mientras que los resultados de GIL60 y GIL92 se analizaron en un ensayo DELFIA® (Perkin Elmer).

5 **Ensayo HTRF® de competición por epítipo**
 Se prepararon sobrenadantes de cultivo que contenían scFv en bruto de clones resultado GIL01, GIL16 y GIL68 como se describe anteriormente y se analizó la inhibición de la unión de bio.IL-22 H/F y GIL68 en un ensayo HTRF.

10 Se diluyó IgG GIL68 marcada con criptato (kit de marcaje de Cis Biointernational) 400 veces en tampón de ensayo (PBS/KF 0,4 M/BSA al 0,05 %/Tween al 0,05 %), seguido de la adición de estreptavidina XL665 7,5 nM (Xlent, Cis Biointernational). Esta solución se mezcló con muestra de scFv en bruto (diluida 125x) y bio.IL-22 H/F en un Optiplate de 384 pocillos Packard black (Perkin Elmer). Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se leyeron usando un lector de placas Victor 2™ (Perkin Elmer). La relación de emisión 665 nM/620 nM se usó para calcular el porcentaje de unión específica en cada pocillo.

Ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto DELFIA®

20 Los clones resultados de GIL60 y GIL92 se analizaron para evaluar la inhibición de la unión de bio.IL-22 H/F a un complejo receptor de IL-22.

25 Las placas de microvaloración se recubrieron con un anticuerpo de complejo receptor de IL-22 (1 µg/ml en PBS) y se incubaron durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces en PBST y se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con MPBS al 2 %. Después de otros 3 lavados, se añadió medio condicionado celular diluido que contenía un complejo receptor de IL-22 y se incubó durante la noche a 4 °C. Los sobrenadantes de scFv en bruto se prepararon como se describe anteriormente. El día siguiente, se añadieron 25 µl de muestra de scFv diluida y 25 µl de bio.IL-22 H/F (6 ng/ml) a las placas lavadas y se incubó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces en PBST, después se detectó la unión de bio.IL-22H/F al complejo receptor de IL-22 con europio-estreptavidina y el kit de reactivo DELFIA® (PerkinElmer). La fluorescencia en tiempo resuelto se midió usando un lector de placas Victor 2™ (Perkin Elmer).

30 Los scFv purificados de clones identificados a partir del análisis se ensayaron en el ensayo de competición DELFIA® por el complejo receptor de IL-22 como se describe anteriormente. Se usó una valoración de las concentraciones de scFv con el fin de establecer la potencia de los clones medida mediante valores de CI50 en el ensayo. Los resultados de la muestra se muestran en la Figura 2. Catorce clones optimizados se denominaron 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04 y 356A11.

Ejemplo 7: Clasificación de clones optimizados en el ensayo de proliferación de BaF3-IL-22

40 Se realizaron ensayos de proliferación para evaluar la capacidad del anticuerpo para bloquear la proliferación de células BaF3 mediada por IL-22. Se generaron células BaF3 que expresan hIL22R/hIL10R2 por cotransfección de células BaF3 con hIL22R-GFP y hIL10R2-YFP. Las células BaF3 que expresan tanto hIL22R como hIL10R2 (células receptoras de BaF3-IL-22) se clasificaron células y se recogieron por FACS.

45 Las células receptoras de BaF3-IL-22 se mantuvieron de forma rutinaria en RPMI1640 con FBS al 10 % y 1 ng/ml de IL-3 murina. Inmediatamente antes de la puesta en marcha del ensayo, las células se lavaron 4 veces en medio de ensayo (RPMI 1640 con FBS al 10 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin), se resuspendieron en medio de ensayo y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 6-8 horas. Para preparar las placas de ensayo, se añadieron 100 µl de células (1 x 10⁵/ml en medio de ensayo) a los 60 pocillos centrales de una placa de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos (Costar). Se prepararon muestras o IgG scFv de ensayo diluyendo la muestra madre en medio de ensayo seguido de filtración a través de un filtro de 0,22 µm. Se prepararon diluciones seriadas de cinco veces en una placa de dilución separada. Los pocillos que contenían células se trataron con 50 µl de muestra, seguido de 50 µl de IL-22 humana, (40 ng/ml en medio de ensayo) y después se incubaron durante 40 horas a 37 °C en un CO₂ al 5 %. Los pocillos de control incluían medio solo y células, bien solas o en presencia de 10 ng/ml de IL-22 humana.

50 Se detectó la proliferación celular mediante la adición de 20 µl de azul de Alamar (Serotec) a los pocillos, seguido de incubación durante 5 horas ± 30 minutos a 37 °C en CO₂ al 5%. Las placas se mezclaron golpeándolas suavemente para garantizar una señal uniforme en todos los pocillos antes de medir la fluorescencia (excitación = 560 nM, emisión = 590 nM). Los valores de CE50 y CI50 se estimaron usando un ajuste de curva logístico de cuatro parámetros (programa informático Graphpad Prism 2) y se usaron para clasificar los anticuerpos. Los datos de potencia de la muestra para IgG y scFv optimizados se muestran en la Tabla 6.

65 **Tabla 6.** Valores de CI50 de clones de scFv e IgG en el ensayo de proliferación de BaF3-IL-22

Clon	Original	Clisode scFv (pM)	Cl ₅₀ de IgG (pM)
097D09	GIL01	298±246	197±42
062A09	GIL16	267	83±37
062G05	GIL16	182	112±30
087B03	GIL60	212	105±17
367D04	GIL60	160±49	126±6
368D04	GIL60	186±66	127±10
166B06	GIL68	460	71±23
166G05	GIL68	204	97±23
375G06	GIL68	118±98	100±1
376B10	GIL68	104±47	119±6
354A08	GIL92	219±83	79±15*
355B06	GIL92	183±3	92±14*
355E04	GIL92	192±47	100±14*
356A11	GIL92	124±21	53±5*

*los clones derivados de GIL92 se ensayaron como IgG de línea germinal

Ejemplo 8: Conversión en línea germinal

5 Se usaron los datos de secuencia para los seis clones originales para identificar la secuencia de línea germinal más próxima para la cadena pesada y ligera de cada clon. Se introdujeron mutaciones apropiadas usando técnicas de mutagénesis dirigida a sitio estándar con los cebadores mutagénicos apropiados. La mutación de secuencias se confirmó mediante análisis de secuencias. Las secuencias para los clones de línea germinal y sus scFv y dominios V_H y V_L se muestran en la Tabla 7. Los scFv purificados de clones originales se ensayaron en el ensayo de competición de unión de L-22 biotinilada y complejo receptor de IL-22 como se describe anteriormente, con el fin de establecer la potencia de los clones medida mediante valores de Cl₅₀ en el ensayo. Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 7A: Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de dominios V_H y V_L, Fv y CDR de anticuerpos de línea germinal (GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 062A09 y 087B03)

Región	Tipo	GIL01 SEQ ID	GIL16 SEQ ID	GIL45 SEQ ID	GIL60 SEQ ID	GIL68 SEQ ID	GIL92 SEQ ID	062A09 SEQ ID	087B03 SEQ ID
V _H	AA	NO: 365	NO: 383	NO: 401	NO: 419	NO: 437	NO: 455	NO: 473	NO: 491
V _L	AA	NO: 366	NO: 384	NO: 402	NO: 420	NO: 438	NO: 456	NO: 474	NO: 492
scFv	AA	NO: 367	NO: 385	NO: 403	NO: 421	NO: 439	NO: 457	NO: 475	NO: 493
H1	AA	NO: 368	NO: 386	NO: 404	NO: 422	NO: 440	NO: 458	NO: 476	NO: 494
H2	AA	NO: 369	NO: 387	NO: 405	NO: 423	NO: 441	NO: 459	NO: 477	NO: 495
H3	AA	NO: 370	NO: 388	NO: 406	NO: 424	NO: 442	NO: 460	NO: 478	NO: 496
L1	AA	NO: 371	NO: 389	NO: 407	NO: 425	NO: 443	NO: 461	NO: 479	NO: 497
L2	AA	NO: 372	NO: 390	NO: 408	NO: 426	NO: 444	NO: 462	NO: 480	NO: 498
L3	AA	NO: 373	NO: 391	NO: 409	NO: 427	NO: 445	NO: 463	NO: 481	NO: 499
V _H	ADN	NO: 374	NO: 392	NO: 410	NO: 428	NO: 446	NO: 464	NO: 482	NO: 500
V _L	ADN	NO: 375	NO: 393	NO: 411	NO: 429	NO: 447	NO: 465	NO: 483	NO: 501
scFv	ADN	NO: 376	NO: 394	NO: 412	NO: 430	NO: 448	NO: 466	NO: 484	NO: 502
H1	ADN	NO: 377	NO: 395	NO: 413	NO: 431	NO: 449	NO: 467	NO: 485	NO: 503
H2	ADN	NO: 378	NO: 396	NO: 414	NO: 432	NO: 450	NO: 468	NO: 486	NO: 504
H3	ADN	NO: 379	NO: 397	NO: 415	NO: 433	NO: 451	NO: 469	NO: 487	NO: 505
L1	ADN	NO: 380	NO: 398	NO: 416	NO: 434	NO: 452	NO: 470	NO: 488	NO: 506
L2	ADN	NO: 381	NO: 399	NO: 417	NO: 435	NO: 453	NO: 471	NO: 489	NO: 507
L3	ADN	NO: 382	NO: 400	NO: 418	NO: 436	NO: 454	NO: 472	NO: 490	NO: 508

Tabla 7B: Secuencias de aminoácidos y nucleótidos de dominios V_H y V_L, Fv y CDR de anticuerpos de línea germinal (166B06, 166G05, 354A08, 355B06, 355E04, 356A11 y 368D04)

Región	Tipo	166B06 SEQ ID	166G05 SEQ ID	354A08	355B06 SEQ ID	355E04 SEQ ID	356A11 SEQ ID	368D04 SEQ ID
V _H	AA	NO: 509	NO: 527	NO: 545	NO: 563	NO: 581	NO: 599	NO: 617
V _L	AA	NO: 510	NO: 528	NO: 546	NO: 564	NO: 582	NO: 600	NO: 618
scFv	AA	NO: 511	NO: 529	NO: 547	NO: 565	NO: 583	NO: 601	NO: 619
H1	AA	NO: 512	NO: 530	NO: 548	NO: 566	NO: 584	NO: 602	NO: 620
H2	AA	NO: 513	NO: 531	NO: 549	NO: 567	NO: 585	NO: 603	NO: 621
H3	AA	NO: 514	NO: 532	NO: 550	NO: 568	NO: 586	NO: 604	NO: 622
L1	AA	NO: 515	NO: 533	NO: 551	NO: 569	NO: 587	NO: 605	NO: 623

(continuación)

Región	Tipo	166B06 SEQ ID	166G05 SEQ ID	354A08	355B06 SEQ ID	355E04 SEQ ID	356A11 SEQ ID	368D04 SEQ ID
L2	AA	NO: 516	NO: 534	NO: 552	NO: 570	NO: 588	NO: 606	NO: 624
L3	AA	NO: 517	NO: 535	NO: 553	NO: 571	NO: 589	NO: 607	NO: 625
V _H	ADN	NO: 518	NO: 536	NO: 554	NO: 572	NO: 590	NO: 608	NO: 626
V _L	ADN	NO: 519	NO: 537	NO: 555	NO: 573	NO: 591	NO: 609	NO: 627
scFv	ADN	NO: 520	NO: 538	NO: 556	NO: 574	NO: 592	NO: 610	NO: 628
H1	ADN	NO: 521	NO: 539	NO: 557	NO: 575	NO: 593	NO: 611	NO: 629
H2	ADN	NO: 522	NO: 540	NO: 558	NO: 576	NO: 594	NO: 612	NO: 630
H3	ADN	NO: 523	NO: 541	NO: 559	NO: 577	NO: 595	NO: 613	NO: 631
L1	ADN	NO: 524	NO: 542	NO: 560	NO: 578	NO: 596	NO: 614	NO: 632
L2	ADN	NO: 525	NO: 543	NO: 561	NO: 579	NO: 597	NO: 615	NO: 633
L3	ADN	NO: 526	NO: 544	NO: 562	NO: 580	NO: 598	NO: 616	NO: 634

Tabla 8: Potencias de ScFv de clones originales de línea germinal y no de línea germinal en el ensayo de competición por el receptor de IL-22

5

scFv de clon original	CI50 media en el ensayo de competición por IL-22	
	Original	Completamente de línea germinal
GIL01	124±50	143±45
GIL16	44±1	38±1
GIL60	51±16	82±3
GIL68	9±1	14±1
GIL92	18±2	40±11

Nueve de los anticuerpos optimizados eran de línea germinal como se describe anteriormente. Se ensayaron ocho IgG de línea germinal en el ensayo de proliferación de BaF3-IL-22 como se describe anteriormente. En la Tabla 9 se muestran valores de CI50 de los anticuerpos de un experimento representativo.

10

Las secuencias de anticuerpo se enviaron entonces a GENEART North America (28 Kirk Bradden Rd. East, Toronto, ON, Canadá M8Y2E6), donde se sintetizaron para su expresión optimizada en células CHO usando un algoritmo de optimización patentado de GENEART.

Tabla 9: Potencias de IgG de clones optimizados de línea germinal en el ensayo de proliferación de BaF3-IL-22R

Clon	Original	CI50(pM) de IgG no de línea germinal	CI50 (pM) de IgG de línea germinal
087B03	GIL60	72±6	118±19
166B06	GIL68	109±16	169±32
166G05	GIL68	366±226*	109±31
356A11	GIL92	ND	53±5
355B06	GIL92	ND	92±14
355E04	GIL92	ND	100±14
354A08	GIL92	ND	79±15
062A09	GIL16	108±23	no obtenible

*la muestra contenía precipitado ND = no determinado

Ejemplo 9: Anticuerpo inhibe la secreción de GRO α inducida por IL-22 por células HT29

Se realizaron ensayos de GRO α para evaluar la capacidad del anticuerpo para bloquear la secreción de GRO α inducida por IL-22 por células HT29. Las células HT29 se sembraron en placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos (Corning Inc. N.º de cat. 3595) en medio DMEM (DMEM + FBS al 10 % + 100 unidades/ml de penicilina y estreptomycin + glutamina 2 mM) a 5×10^4 /pocillo. Se mezclaron 10 ng/ml de IL-22 con el anticuerpo diluido en serie en medio DMEM y se incubó durante 30 minutos a 37 °C. 24 horas después de la siembra, se retiró el medio de las células HT29 y se añadieron la IL-22 y los anticuerpos premezclados a las células de la placa de 96 pocillos.

25

Después de 48 horas de incubación a 37 °C con CO₂ al 5% se recogió el medio y se ensayó la GRO α segregada usando un kit de inmunoensayo de GRO α humana (R&D Systems, N.º de Cat. DGR00), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se presentan en la Figura 3.

30

Ejemplo 10: El anticuerpo se une a e inhibe diferentes especies de IL-22

La reactividad de especie cruzada de anticuerpos optimizados de línea germinal y no de línea germinal se determinó

como sigue: Las placas de ELISA (Costar, N.º de Cat. 3590) se recubrieron durante la noche con 1 µg/ml de IL-22 de rata, ratón o humana o IL-26 humana en tampón PBS. Las placas se lavaron con tampón PBST (Tween 20 al 0,05 % en PBS) 3 veces, después se bloquean con BSA al 1 % (Sigma A8918) / PBST durante 1 h a TA. Se añadieron anticuerpos a 1 µg/ml, se incubó 1 h a 25 °C. Las placas se lavaron y después se añadió anticuerpo de

5 IgG anti-humano de cabra conjugado con HRP (Southern Biotech Association, N.º de Cat. 2040-05). Las placas se incubaron durante 1 hora a 25 °C y después se lavaron con PBST y se revelaron con TMB (KPL, N.º de Cat. #50-76-04). La reacción se detuvo con H₂SO₄ 0,18 M. Las placas se leyeron a DO 450 nm. Los resultados se presentan en la Figura 4.

10 Estos anticuerpos también se evaluaron tanto en el ensayo de células GROα como en el ensayo de proliferación de BaF3-IL-22. Como se muestra en las Tablas 10(a) y 10(b), los anticuerpos bloquearon la actividad de señalización de IL-22 humana, de mono, de rata y de ratón por medio de un receptor de IL-22 humana. 356A11 y 368D04 también demostraron reactividad de especies cruzada IL-22 murina, de rata y de mono usando análisis de interacción bioespecífica en tiempo real (BIA), como se analiza en el Ejemplo 11.

15 **Tabla 10(a).** Los anticuerpos de IL-22 son altamente potentes para bloquear otras especies de IL-22, como se muestra en el sistema de ensayo a base de células GROα. Los valores mostrados representan valores de CI50 en pM.

ID de la proteína	IL-22 humana	IL-22 murina	IL-22 de rata	IL-22 de mono
356A11	123,64	143,76	210,91	89,57
368D04	154,07	156,25	281,12	184,10
control 1	353,18	468,34	1161,57	343,19
control 2	1955,80	3399,79	10697,17	1459,27

20 **Tabla 10(b).** Los anticuerpos de IL-22 son altamente potentes para bloquear otras especies de IL-22, como se muestra en el sistema de ensayo a base de células BaF3. Los valores mostrados representan valores de CI50 en pM.

ID de la proteína	IL-22 humana	IL-22 murina	IL-22 de rata	IL-22 de mono
356A11	3,57	2,53	10,69	2,58
368D04	3,63	1,47	12,07	3,87
control 1	6,40	5-6	27,37	7,18
control 2	204,98	1033,26	2500,00	134,27

25 **Ejemplo 11: Comparación de la cinética de unión entre anticuerpos monoclonales anti-IL-22 de rata y anticuerpos monoclonales anti-IL-22 humanos**

30 La cinética de unión de los anticuerpos anti-IL-22 monoclonales humanos (356A11 y 368D04) y de los anticuerpos anti-IL-22 monoclonales de rata (P3/3 (Ac-02) y P3/2 (Ac-04) de los documentos WO 2005/000897 y WO 02/068476) a IL-22 humana se evaluaron mediante análisis de interacción bioespecífica en tiempo real (BIA) usando tecnología de resonancia de plasmón superficial.

35 Para preparar la superficie del biosensor para los anticuerpos monoclonales de rata, se inmovilizó proteína A/G (Pierce N.º cat. 21186, Rockford, IL) sobre un chip de carboximetil-dextrano de calidad de investigación (CM5) usando acoplamiento de amina. La superficie se activó con EDC/NHS. La proteína A/G se inyectó a una concentración de 50 µg/ml en tampón de acetato de sodio (pH 4,0). La inmovilización se efectuó usando las herramientas de wizard con la ayuda de 3000 (UR) para la proteína A/G. Los grupos activados restantes se bloquearon con etanolamina 1,0 M (pH 8,0). La primera célula de flujo se usó como superficie de referencia para

40 corregir el índice de refracción aparente, los efectos de matriz y la unión no específica. La segunda, tercera y cuarta células de flujo se recubrieron con la molécula de captura. Los anticuerpos monoclonales de rata Ac-02 y Ac-04, que se unen a proteína A/G, se capturaron sobre la superficie de proteína A/G inyectando 30 µl de a una solución 1 µg/ml. La diferencia neta entre la línea base y el punto aproximadamente 90 segundos después de completar la inyección de Ac-02 o Ac-04 se usó para representar la cantidad de ligando unido.

45 Para preparar la superficie del biosensor para los anticuerpos monoclonales humanos, se inmovilizaron bien anticuerpos monoclonales humanos (356A11 o 368D04) o bien anticuerpos de control PD-1 (N.º 17) sobre un chip de carboximetil-dextrano (CM5) usando chip acoplamiento de amina estándar. La superficie se activó con EDC/NHS. Los anticuerpos de captura se inyectaron a una concentración de 1 µg/ml en tampón de acetato de sodio (pH 5,5). Se bloquearon los grupos activados restantes con etanolamina 1,0 M (pH 8,0). La primera célula de flujo se usó como superficie de referencia para corregir el índice de refracción aparente, los efectos de matriz y la unión no específica. La segunda, tercera y cuarta células de flujo se recubrieron con la molécula de captura.

55 Para Ac-02 y Ac-04, se inyectaron soluciones de IL-22 a concentraciones de 300, 100, 50, 25, 12,5, 6,4, 3,2, 1,6 y 0 nM por triplicado a un caudal de 30 µl por minuto durante 3 minutos y la cantidad de material unido en función del

tiempo se registró en forma de sensogramas. La fase de disociación se monitorizó en tampón HBS/EP durante 10 minutos al mismo caudal seguido por la inyección de 5 µl de TFA al 0,1% y la inyección de 5 µl de glicina a pH 1,5 para regenerar una superficie de captura plenamente activa.

5 Para 356A11 y 368D04, se inyectaron soluciones de IL-22 a concentraciones de 400, 200,100, 50, 25, 12,5, 6,25 y 0 nM por triplicado a un caudal de 100 µl por minuto (flujo alto para evitar unión no específica) durante 3 minutos y la cantidad de material unido en función del tiempo se registró en forma de sensogramas. La fase de disociación se monitorizó en tampón HBS/EP durante 60 minutos al mismo caudal seguido de dos inyecciones de 5 µl de glicina a pH 1,5 para regenerar una superficie de captura plenamente activa.

10 Todos los experimentos de cinética se realizaron a 22,5 en tampón HBS/EP. Se sustrajeron los efectos del blanco y del tampón de cada sensograma usando referencia doble. En los experimentos de control la primera inyección contenía tampón.

15 Los datos cinéticos se analizaron usando el programa informático BIAevaluation 3.0.2 aplicado a un modelo 1:1. Las constantes de velocidad de disociación (Kd) y asociación (Ka) aparentes se calcularon a partir de las regiones adecuadas de los sensogramas, usando un análisis global. Las constantes de afinidad de la interacción entre anticuerpo y analito se calcularon a partir de las constantes de velocidad cinética mediante las fórmulas siguientes: $K_d = K_d/K_a$, donde K_D es la constante de disociación y $K_A = K_a/K_d$, donde K_A es la constante de asociación. Los datos de unión para Ac-02 y Ac-04 se resumen en las Tablas 11A y 11B. Los datos de unión para 356A11 y 368D04 se resumen en la Tabla 12.

Tabla 11A. Parámetros cinéticos para la interacción entre IL-22 humana y anticuerpos anti-IL-22 Ac-02 y Ac-04

	Ka Ac-02 (M⁻¹V)	Kd Ab-02 (s⁻¹)	Ka Ac-04 (M⁻¹V)	Kd Ac-04 (s⁻¹)
Proteína A/G	2,78 E+05	1,45 E-03	5,15 E+05	1,23 E-03

25

Tabla 11B. Datos cinéticos de anticuerpos monoclonales de rata para IL-22 humana

Anticuerpo	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KA (1/M)	KD (M)	Chi2
Ac-02	2,78 E+05	1,45 E-03	1,92 E+08	5,22 E-08	0,49
Ac-04	5,15 E+05	1,23 E-03	4,22 E+08	2,38 E-09	0,53

Tabla 12. Datos cinéticos de anticuerpos monoclonales humanos para IL-22 humana

30

Anticuerpo	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KA (1/M)	KD (M)	Chi2
356A11	7,91 E+04	4,27 E-06	1,85 E+10	5,40 E-11	0,223
368D04	1,89 E+05	2,50 E-05	7,56 E+09	1,32 E-10	0,298

35

Estos resultados muestran que los anticuerpos anti-IL-22 monoclonales humanos de esta invención tienen una afinidad significativamente mayor por IL-22 humana que los anticuerpos anti-IL-22 monoclonales de rata Ac-02 y Ac-04, descritos en los documentos WO 2005/000897 y WO 02/068476 como poseedores de la capacidad de neutralizar IL-22 humana. Específicamente, las constantes de disociación de 356A11 ($K_d = 5,40 \times 10^{-11}$ M o 0,054 nM) para IL-22 humana es aproximadamente 1000 veces y más de 40 veces mayor que las constantes de disociación de Ac-02 ($K_D = 5,22 \times 10^{-8}$ M o 52 nM) y Ac-04 ($K_D = 2,38 \times 10^{-9}$ M o 2,38 nM), respectivamente. Análogamente, 368D04 ($K_D = 1,32 \times 10^{-10}$ M o 0,132 nM) tiene una afinidad de aproximadamente 400 veces y 18 veces más fuerte por IL-22 humana que Ac-02 y Ac-04, respectivamente. Los perfiles de unión de 356A11 y 36804 para IL-22 de mono, murina y de rata fueron similares al de IL-22 humana (datos no mostrados).

40

Las especificidades de unión de 356A11 y 368D04 se evaluaron también usando BIA. Ninguno de los anticuerpos no humanos mostró reactividad con IL-10 humana, IL-19 humana, IL-20 humana, IL-24 humana, IL-28A humana, IL-29 humana, IFN- α 2c o IFN- ω (datos no mostrados).

45

Ejemplo 12: Modelo para el tratamiento de la artritis

50

La artritis es una enfermedad caracterizada por la inflamación de las articulaciones. La artritis reumatoide (AR) es la más frecuente de las artritis, implicando la inflamación de tejido conectivo y la membrana sinovial, una membrana que recubre la articulación. A menudo la membrana sinovial inflamada infiltra la articulación y daña el hueso y el cartílago de la articulación. Ambas proteínas y/o transcritos de IL-22 e IL-22R se asocian con la enfermedad humana. En biopsias sinoviales de AR, la proteína IL-22 se detecta en fibroblastos sinoviales vimentina+ y algunos macrófagos CD68+, mientras que IL-22R se detecta en fibroblastos sinoviales. El tratamiento de fibroblastos

sinoviales con IL-22 induce la producción de proteína-1 quimioatrayente de monocitos, MCP-1, así como actividad metabólica general (Ikeuchi, H., y col. (2005) *Arthritis Rheum.* 52:1037-46).

5 La IL-22 se usa para estudiar su efecto sobre células de la membrana sinovial, la membrana que recubre las articulaciones. Los sinoviocitos de tipo fibroblasto humanos (HFLS) (Cell Applications (San Diego, CA)) se aíslan a partir de tejidos sinoviales de pacientes con artritis sometidos a cirugía en las articulaciones. Los HFLS se cultivan con IL-22 humana durante 48 horas y los sobrenadantes se retiran y se analiza la presencia de quimiocinas y citocinas por ELISA. La IL-22 aumentará la secreción por HFLS de quimiocinas MCP-1, eotaxina e IP-10 y citocinas TNF- α , IL-6 e IL-8. En la técnica se sabe que estas quimiocinas y citocinas promueven la inflamación a través de
10 diversas actividades y las concentraciones incrementadas en las articulaciones provocadas por IL-22 exacerban la inflamación y la RA.

La IL-22 se usa para regular la progresión clínica de la AIC (artritis inducida por colágeno). La AIC es modelo estándar de ratón y de rata para el estudio de la artritis reumatoide, véase, por ejemplo, Holmdahl y col., (2002) *Ageing Res. Rev.*, 1:135. En el día 0, se inyecta a los ratones con 100 μ g de colágeno de tipo II en coadyuvante de Freund completo y en el día 21, se administra un refuerzo a los ratones con 100 μ g de colágeno de tipo II en coadyuvante de Freund incompleto. En el día 21, los ratones también que fueron inyectados diariamente con dosis de 1 μ g de IL-22 y, cada día, se examinó a los ratones para comprobar si estaban enfermos. Los signos clínicos se puntúan como sigue: 0 = sin hinchazón, 1 = 1 a 2 dedos hinchados o tobillo hinchado, 2 = más de 2 dedos hinchados o hinchazón leve de la pata, 3 = hinchazón extensa de la pata y 4 = anquilosis de la pata. Los ratones inyectados con PBS tras las inyecciones de colágeno desarrollan progresivamente la enfermedad. Los ratones inyectados con IL-22 tras las inyecciones de colágeno desarrollan progresivamente una enfermedad más grave. Debido a que el tratamiento con IL-22 exagera específicamente la AIC, se espera que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-22, por ejemplo, con 087B03, 368D04, 354A08 o 356A11 de línea germinal, anule o retrase la AIC. Por tanto, dado que este modelo predice la eficacia del tratamiento para AR, se espera que el tratamiento con anticuerpos anti-IL-22, incluyendo 087B03, 368D04, 354A08 o 356A11 de línea germinal o no de línea germinal, anule o retrase la AR en seres humanos.
25

Ejemplo 13: Tratamiento de pacientes

30 Los pacientes con un trastorno autoinmunitario, un trastorno respiratorio, una afección inflamatoria de la piel, del sistema cardiovascular, del sistema nervioso, los riñones, el hígado y el páncreas o pacientes trasplantados se encuentran entre los pacientes que pueden tratarse con los anticuerpos de la invención. Los regímenes de tratamiento y resultados esperados ejemplares de anticuerpos de acuerdo con esta invención, incluyendo 087B03, 368D04, 354A08 y 356A11, se proporcionan a continuación. Pueden usarse también dosificaciones y frecuencias de administración distintas de las de la tabla 13. El experto puede ajustar los regímenes de tratamiento según sea necesario, basándose en la vía de administración u otras variables conocidas, tales como la edad, peso, estado, sexo, gravedad de la afección médica, etc. del paciente que se va a tratar.
35

Tabla 13: Regímenes de tratamiento

Trastorno	Tratado con	Intervalo de dosificación	Frecuencia	Resultado esperado
Esclerosis múltiple	087B03, 368D04, 356A11 o 354A08	250 μ g/kg a 2 mg/kg	semanalmente, quincenalmente o mensualmente	mejora o estabilización de la afección
Artritis reumatoide	087B03, 368D04, 356A11 o 354A08	250 μ g/kg a 2 mg/kg	semanalmente, quincenalmente o mensualmente	mejora o estabilización de la afección
Psoriasis	087B03, 368D04, 356A11 o 354A08	250 μ g/kg a 2 mg/kg	semanalmente, quincenalmente o mensualmente	mejora o estabilización de la afección
EII	087B03, 368D04, 356A11 o 354A08	250 μ g/kg a 2 mg/kg	mensualmente, quincenalmente o mensualmente	mejora o estabilización de la afección
Enfermedad de Alzheimer	087B03, 368D04, 356A11 o 354A08	250 μ g/kg a 2 mg/kg	mensualmente, quincenalmente o mensualmente	mejora o estabilización de la afección

45 La memoria descriptiva se entiende más a fondo a la luz de las enseñanzas de las referencias citadas dentro la memoria descriptiva. La cita de cualquiera de las referencias en el presente documento no es una admisión de que dichas referencias son de la técnica anterior a la presente invención.

Cada parámetro numérico debería interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y aproximaciones de redondeo habituales.

ES 2 738 731 T3

A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que la expresión "al menos" precediendo una serie de elementos hace referencia a cada elemento de la serie.

5 A la vista de lo anterior, se apreciará que la invención descrita en el presente documento se refiere, entre otros, a los siguientes párrafos:

10 1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-22, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende: una secuencia de aminoácidos que es al menos el 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 5, 6, 7, 23, 24, 25, 41,42, 43, 59, 60, 61,77, 78, 79, 95, 96, 97, 113, 114, 115, 131, 132, 133, 149, 150, 151, 167, 168, 169, 185, 186, 187, 203, 204, 205, 221,222, 223, 239, 240, 241,257, 258,259, 275, 276, 277, 293, 294, 295, 311,312, 313, 329, 330, 331,347, 348, 349, 365, 366, 367, 383, 384, 385, 401, 402, 403, 419, 420, 421,437, 438, 439, 455, 456, 457, 473, 474, 475, 491,492, 493, 509, 510, 511,527, 528, 529, 545, 546, 547, 563, 564, 565, 581,582, 583, 599, 600, 601,617, 618, o 619.

15 2. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-22, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos que es al menos el 95 % idéntica a la secuencia de nucleótidos mostrada en las SEQ ID NO: 14, 15, 16, 32, 33, 34, 50, 51,52, 68, 69, 70, 86, 87, 88, 104, 105, 106, 122, 123, 124, 140, 141, 142, 158, 159, 160, 176, 177, 178, 194, 195, 196, 212, 213, 214, 230, 231,232, 248, 249, 250, 266, 267, 268, 284, 285, 286, 302, 303, 304, 320, 321,322, 338, 339, 340, 356, 357, 358, 374, 375, 376, 392, 393, 394, 410, 411,412, 428, 429, 430, 446, 447, 448, 464, 465, 466, 482, 483, 484, 500, 501,502, 518, 519, 520, 536, 537, 538, 554, 555, 556, 572, 573, 574, 590, 591,592, 608, 609, 610, 626, 627, o 628.

25 3. El anticuerpo del párrafo 1, que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID NO: 5, 6, 7, 23, 24, 25, 41,42, 43, 59, 60, 61, 77, 78, 79, 95, 96, 97, 113,114, 115, 131, 132, 133, 149, 150, 151, 167, 168, 169, 185, 186, 187, 203, 204, 205, 221,222, 223, 239, 240, 241,257, 258, 259, 275, 276, 277, 293, 294, 295, 311,312, 313, 329, 330, 331,347, 348, 349, 365, 366, 367, 383, 384, 385, 401,402, 403, 419, 420, 421,437, 438, 439, 455, 456, 457, 473, 474, 475, 491,492, 493, 509, 510, 511,527, 528, 529, 545, 546, 547, 563, 564, 565, 581,582, 583, 599, 600, 601, 617, 618, o 619.

30 4. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IL-22, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un dominio V_L que tiene una región variable de cadena ligera y un dominio V_H que tiene una región variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una o más de las SEQ ID NO: 8, 9, 10, 26, 27, 28, 44, 45, 46, 62, 63, 64, 80, 81,82, 98, 99, 100, 116, 117, 118, 134, 135, 136, 152, 153, 154, 170, 171, 172, 188, 189, 190, 206, 207, 208, 224, 225, 226, 242, 243, 244, 260, 261,262, 278, 279, 280, 296, 297, 298, 314, 315, 316, 332, 333, 334, 350, 351,352, 368, 369, 370, 386, 387, 388, 404, 405, 406, 422, 423, 424, 440, 441,442, 458, 459, 460, 476, 477, 478, 494, 495, 496, 512, 513, 514, 530, 531,532, 548, 549, 550, 566, 567, 568, 584, 585, 586, 602, 603, 604, 620, 621 o 622.

35 40 5. El anticuerpo del párrafo 4, en donde la región variable de cadena ligera comprende una o más de la SEQ ID NO: 11, 12, 13, 29, 30, 31,47, 48, 49, 65, 66, 67, 83, 84, 85, 101, 102, 103, 119, 120, 121, 137, 138, 139, 155, 156, 157, 173, 174, 175, 191, 192, 193, 209, 210, 211,227, 228, 229, 245, 246, 247, 263, 264, 265, 281,282, 283, 299, 300, 301,317, 318, 319, 335, 336, 337, 353, 354, 355, 371,372, 373, 389, 390, 391,407, 408, 409, 425, 426, 427, 443, 444, 445, 461,462, 463, 479, 480, 481,497, 498, 499, 515, 516, 517, 533, 534, 535, 551,552, 553, 569, 570, 571,587, 588, 589, 605, 606, 607, 623, 624 y 625.

50 55 6. El anticuerpo del párrafo 5, en donde el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 5, 23, 41,59, 77, 95, 113, 131, 149, 167, 185, 203, 221,239, 257, 275, 293, 311, 329, 347, 365, 383, 401,419, 437, 455, 473, 491,509, 527, 545, 563, 581,599, or 617 y el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO:6, 24, 42, 60, 78, 96, 114, 132, 150, 168, 186, 204, 222, 240, 258, 276, 294, 312, 330, 348, 366, 384, 402, 420, 438, 456, 474, 492, 510, 528, 546, 564, 582, 600 o 618.

7. El anticuerpo del párrafo 6, en donde:

- 60 a) el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 167 o 491; y
b) el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 168 o 492.

8. El anticuerpo del párrafo 6, en donde:

- 65 a) el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 293 o 545; y
b) el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 294 o 546.

9. El anticuerpo del párrafo 6, en donde:

- a) el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 203 o 617; y
- b) el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 204 o 618.

10. El anticuerpo del párrafo 6, en donde:

- a) el dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 347 o 599; y
- b) el dominio V_L comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 348 o 600.

11. El anticuerpo del párrafo 4, en donde la región variable de la cadena pesada comprende:

- a) la SEQ ID NO: 170 o 494,
- b) la SEQ ID NO: 171 o 495; y
- c) la SEQ ID NO: 172 o 496.

12. El anticuerpo del párrafo 4, en donde la región variable de la cadena pesada comprende:

- a) la SEQ ID NO: 296 o 548,
- b) la SEQ ID NO: 297 o 549; y
- c) la SEQ ID NO: 298 o 550.

13. El anticuerpo del párrafo 4, en donde la región variable de la cadena pesada comprende:

- a) la SEQ ID NO: 206 o 620,
- b) la SEQ ID NO: 207 o 621; y
- c) la SEQ ID NO: 208 o 622.

14. El anticuerpo del párrafo 4, en donde la región variable de la cadena pesada comprende:

- a) la SEQ ID NO: 350 o 602,
- b) la SEQ ID NO: 351 o 603; y
- c) la SEQ ID NO: 352 o 604.

15. El anticuerpo del párrafo 11, en donde la región variable de la cadena ligera comprende:

- a) la SEQ ID NO: 173 o 497,
- b) la SEQ ID NO: 174 o 498; y
- c) la SEQ ID NO: 175 o 499.

16. El anticuerpo del párrafo 12, en donde la región variable de la cadena ligera comprende:

- a) la SEQ ID NO: 299 o 551,
- b) la SEQ ID NO: 300 o 552; y
- c) la SEQ ID NO: 301 o 553.

17. El anticuerpo del párrafo 13, en donde la región variable de la cadena ligera comprende:

- a) la SEQ ID NO: 209 o 623,
- b) la SEQ ID NO: 210 o 624; y

ES 2 738 731 T3

c) la SEQ ID NO: 211 o 625.

18. El anticuerpo del párrafo 14, en donde la región variable de la cadena ligera comprende:

- 5 a) la SEQ ID NO: 353 o 605,
b) la SEQ ID NO: 354 o 606; y
10 c) la SEQ ID NO: 355 o 607.

19. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a un epítopo de IL-22 que es reconocido por GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04, o 356A11, de manera que el anticuerpo inhibe de manera competitiva la unión de GIL01, GIL16, GIL45, GIL60, GIL68, GIL92, 097D09, 062A09, 062G05, 087B03, 367D04, 368D04, 166B06, 166G05, 375G06, 376B10, 354A08, 355B06, 355E04, o 356A11 a la IL-22 humana.

20. El anticuerpo del párrafo 19, que comprende un dominio V_H , un dominio V_L o un fragmento F_V tal como se establece en las SEQ ID NO: 5, 6, 7, 23, 24, 25, 41,42, 43, 59,60, 61,77, 78, 79, 95, 96, 97, 113, 114, 115, 131, 132, 133, 149, 150, 151, 167, 168, 169, 185, 186, 187, 203, 204, 205, 221,222, 223, 239, 240, 241,257, 258, 259, 275, 276, 277, 293, 294, 295, 311, 312, 313, 329, 330, 331,347, 348, 349, 365, 366, 367, 383, 384, 385, 401,402, 403, 419, 420, 421,437, 438, 439, 455, 456, 457, 473, 474, 475, 491,492, 493, 509, 510, 511,527, 528, 529, 545, 546, 547, 563, 564, 565, 581,582, 583, 599, 600, 601,617, 618 o 619.

21. El anticuerpo del párrafo 20, en donde el dominio V_H comprende la SEQ ID NO: 167 o 491.

22. El anticuerpo del párrafo 21, en donde el dominio V_L comprende la SEQ ID NO: 168 o 492.

23. El anticuerpo del párrafo 20, en donde el dominio V_H comprende la SEQ ID NO: 293 o 545.

24. El anticuerpo del párrafo 23, en donde el dominio V_L comprende la SEQ ID NO: 294 o 546.

25. El anticuerpo del párrafo 20, en donde el dominio V_H comprende la SEQ ID NO: 203 o 617.

26. El anticuerpo del párrafo 25, en donde el dominio V_L comprende la SEQ ID NO: 204 o 618.

27. El anticuerpo del párrafo 20, en donde el dominio V_H comprende la SEQ ID NO: 347 o 599.

28. El anticuerpo del párrafo 27, en donde el dominio V_L comprende la SEQ ID NO: 348 o 600.

29. El anticuerpo del párrafo 19, que se une de manera específica a un epítopo de IL-22 que es reconocido por 087B03, de tal manera que el anticuerpo inhibe de manera competitiva la unión de 087B03 a la IL-22 humana.

30. El anticuerpo del párrafo 19, que se une de manera específica a un epítopo de IL-22 que es reconocido por 354A08, de tal manera que el anticuerpo inhibe de manera competitiva la unión de 354A08 a la IL-22 humana.

31. El anticuerpo del párrafo 19, que se une de manera específica a un epítopo de IL-22 que es reconocido por 368D04, de tal manera que el anticuerpo inhibe de manera competitiva la unión de 368D04 a la IL-22 humana.

32. El anticuerpo del párrafo 19, que se une de manera específica a un epítopo de IL-22 que es reconocido por 356A11, de tal manera que el anticuerpo inhibe de manera competitiva la unión de 356A11 a la IL-22 humana.

33. El anticuerpo del párrafo 22, en donde el anticuerpo es 087B03.

34. El anticuerpo del párrafo 24, en donde el anticuerpo es 354A08.

35. El anticuerpo del párrafo 26, en donde el anticuerpo es 368D04.

36. El anticuerpo del párrafo 28, en donde el anticuerpo es 356A11.

37. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde la constante de asociación del anticuerpo por la IL-22 humana es al menos $10^{10} M^{-1}$.

38. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo bloquea la proliferación de células BaF3 mediada por IL-22 con una CI_{50} de 150 pM o menos y en donde las células BaF3 comprenden un receptor de IL-22 humana.

ES 2 738 731 T3

39. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo bloquea la secreción de GROa de células HT29 mediada por GROa con una CI_{50} de 150 pM o menos.
- 5 40. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-22, en donde la constante de asociación del anticuerpo por la IL-22 humana es al menos $10^{10} M^{-1}$.
41. Un anticuerpo aislado, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en el que el anticuerpo bloquea la proliferación de células BaF3 mediada por IL-22 con una CI_{50} de 150 pM o menos y en donde las células BaF3 comprenden un receptor de IL-22 humana.
- 10 42. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo se une específicamente a una secuencia de aminoácidos que es al menos el 95 % idéntica a cualquier secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 1.
- 15 43. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo inhibe la unión de IL-22 al IL-22R o a un complejo de receptores que comprende IL-22R e IL-10R2.
44. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo es humano.
- 20 45. El anticuerpo del párrafo 1 o 2, en donde el anticuerpo es IgG1 o IgG4.
46. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo del párrafo 1 o 2.
47. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo del párrafo 1 o 2.
- 25 48. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico del párrafo 47.
49. Una célula hospedadora transformada con el vector del párrafo 48.
- 30 50. La célula hospedadora del párrafo 49, en donde la célula hospedadora es una bacteria, una célula de mamífero, una célula de levadura, una célula vegetal o una célula de insecto.
51. Un método de producir un anticuerpo que se une a IL-22, que comprende cultivar la célula hospedadora del párrafo 50 en condiciones que permiten la expresión del anticuerpo, y aislar el anticuerpo del cultivo celular.
- 35 52. El ácido nucleico del párrafo 47, en donde el ácido nucleico codifica una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una de las SEQ ID NO: 5-13, 23-31, 41-49, 59-67, 77-85, 95-103, 113-121, 131-139, 149-157, 167-175, 185-193, 203-211, 221-229, 239-247, 257-265, 275-283, 293-301, 311-319, 329-337, 347-355, 365-373, 383-391, 401-409, 419-427, 437-445, 455-463, 473-481, 491-499, 509-517, 527-535, 545-553, 563-571, 581-589, 599-607, o 617-625.
- 40 53. El ácido nucleico del párrafo 52, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de una de las SEQ ID NO: 14-22, 32-40, 50-58, 68-76, 86-94, 104-112, 122-130, 140-148, 158-166, 176-184, 194-202, 212-220, 230-238, 248-256, 266-274, 284-292, 302-310, 320-328, 338-346, 356-364, 374-382, 392-400, 410-418, 428-436, 446-454, 464-472, 482-490, 500-508, 518-526, 536-544, 554-562, 572-580, 590-598, 608-616, o 626-634.
- 45 54. El ácido nucleico del párrafo 52, en donde el ácido nucleico codifica una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, o 499.
- 50 55. El ácido nucleico del párrafo 52, en donde el ácido nucleico codifica una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, o 553.
- 55 56. El ácido nucleico del párrafo 52, en donde el ácido nucleico codifica una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, o 625.
- 60 57. El ácido nucleico del párrafo 52, en donde el ácido nucleico codifica una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, o 607.
58. El ácido nucleico del párrafo 53, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, o 508.
- 65 59. El ácido nucleico del párrafo 53, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la

SEQ ID NO: 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, o 562.

60. El ácido nucleico del párrafo 53, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 212, 213, 214,215, 216, 217, 218, 219, 220, 626, 627, 628, 629, 630, 631,632, 633, o 634.

5

61. El ácido nucleico del párrafo 53, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 356, 357, 358, 359, 360, 361,362, 363, 364, 608, 609, 610, 611,612, 613, 614, 615, or 616.

62. Un kit de diagnóstico que comprende el anticuerpo del párrafo 1 o 2.

10

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> WYETH LLC MEDIMMUNE LTD

15

<120> Anticuerpos frente a la IL-22 humana y sus usos

<130> WYE12898PCTEPD2

20

<140> Divisional de EP11188458.1

<141> 21-02-2007

<150> 60/774,596

<151> 21-02-2006

25

<160> 634

<170> PatentIn versión 3.3

30

<210> 1

<211> 178

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35

<400> 1

ES 2 738 731 T3

Met Ala Ala Leu Gln Lys Ser Val Ser Ser Phe Leu Met Gly Thr Leu
 1 5 10 15

Ala Thr Ser Cys Leu Leu Leu Leu Ala Leu Leu Val Gln Gly Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ile Ser Ser His Cys Arg Leu Asp Lys Ser Asn Phe Gln
 35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Thr Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe
 65 70 75 80

His Gly Val Ser Met Ser Glu Arg Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Glu Val Leu Phe Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Trp Pro Phe Leu Ala Arg Leu Ser Asn Arg Leu
 115 120 125

Ser Thr Cys His Ile Glu Gly Asp Asp Leu His Ile Gln Arg Asn Val
 130 135 140

Gln Lys Leu Lys Asp Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu Ile
 145 150 155 160

Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn Ala
 165 170 175

Cys Ile

<210> 2
 <211> 1191
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

ES 2 738 731 T3

gaattcggcc aaagaggcct acaggttctc cttccccagt caccagttgc tcgagttaga 60
attgtctgca atggccgccc tgcagaaatc tgtgagctct ttccttatgg ggaccctggc 120
caccagctgc ctccctctct tggccctctt ggtacagggg ggagcagctg cgcccatcag 180
ctcccactgc aggcttgaca agtccaactt ccagcagccc tatatcacca accgcacctt 240
catgctggct aaggaggcta gcttggctga taacaacaca gacgttcgtc tcattgggga 300
gaaactgttc cacggagtca gtatgagtga gcgctgctat ctgatgaagc aggtgctgaa 360
cttcaccctt gaagaagtgc tgttccctca atctgatagg ttccagcctt atatgcagga 420
ggtggtgccc ttcctggcca ggctcagcaa caggctaagc acatgtcata ttgaaggatga 480
tgacctgcat atccagagga atgtgcaaaa gctgaaggac acagtgaaaa agcttgagga 540
gagtggagag atcaaagcaa ttggagaact ggatttgctg tttatgtctc tgagaaatgc 600
ctgcatttga ccagagcaaa gctgaaaaat gaataactaa ccccctttcc ctgctagaaa 660
taacaattag atgccccaaa gcgatttttt ttaaccaaaa ggaagatggg aagccaaact 720
ccatcatgat gggtggttc caaatgaacc cctgcgttag ttacaaagga aaccaatgcc 780
acttttgttt ataagaccag aaggtagact ttctaagcat agatatttat tgataacatt 840
tcattgtaac tgggtttcta tacacagaaa acaatttatt ttttaaataa ttgtcttttt 900
ccataaaaaa gattactttc cattccttta ggggaaaaaa cccctaaata gttcatggt 960
tccataatca gtactttata tttataaatg tatttattat tattataaga ctgcatttta 1020
tttatatcat tttattaata tggatttatt tatagaaaca tcattcgata ttgctacttg 1080
agtgtaaggc taatattgat atttatgaca ataattatag agctataaca tgtttatttg 1140
acctcaataa acacttgat atcctaaaaa aaaaaaaaaa aaagcggccg c 1191

<210> 3
<211> 179
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 3

ES 2 738 731 T3

Met Ala Val Leu Gln Lys Ser Met Ser Phe Ser Leu Met Gly Thr Leu
 1 5 10 15

Ala Ala Ser Cys Leu Leu Leu Ile Ala Leu Trp Ala Gln Glu Ala Asn
 20 25 30

Ala Leu Pro Val Asn Thr Arg Cys Lys Leu Glu Val Ser Asn Phe Gln
 35 40 45

Gln Pro Tyr Ile Val Asn Arg Thr Phe Met Leu Ala Lys Glu Ala Ser
 50 55 60

Leu Ala Asp Asn Asn Thr Asp Val Arg Leu Ile Gly Glu Lys Leu Phe
 65 70 75 80

Arg Gly Val Ser Ala Lys Asp Gln Cys Tyr Leu Met Lys Gln Val Leu
 85 90 95

Asn Phe Thr Leu Glu Asp Val Leu Leu Pro Gln Ser Asp Arg Phe Gln
 100 105 110

Pro Tyr Met Gln Glu Val Val Pro Phe Leu Thr Lys Leu Ser Asn Gln
 115 120 125

Leu Ser Ser Cys His Ile Ser Gly Asp Asp Gln Asn Ile Gln Lys Asn
 130 135 140

Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Val Lys Lys Leu Gly Glu Ser Gly Glu
 145 150 155 160

Ile Lys Ala Ile Gly Glu Leu Asp Leu Leu Phe Met Ser Leu Arg Asn
 165 170 175

Ala Cys Val

- <210> 4
- <211> 540
- <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <400> 4

ES 2 738 731 T3

atggctgtcc tgcagaaatc tatgagtttt tcccttatgg ggactttggc cgccagctgc 60
 ctgcttctca ttgccctgtg ggcccaggag gcaaatgcgc tgcccgtcaa cacccggtgc 120
 aagcttgagg tgtccaactt ccagcagccg tacatcgtca accgcacctt tatgctggcc 180
 aaggaggcca gccttgcaga taacaacaca gacgtccggc tcatcgggga gaaactgttc 240
 cgaggagtca gtgctaaaga tcagtgtac ctgatgaagc aggtgctcaa cttcacctg 300
 gaagacgttc tgctccccca gtcagacagg ttccagcctt acatgcagga ggtggtacct 360
 ttctgacca aactcagcaa tcagctcagc tcctgtcaca tcagcgggta cgaccagaac 420
 atccagaaga atgtcagaag gctgaaggag acagtgaaaa agcttgaga gagtggagag 480
 atcaaggcga ttggggaaact ggacctgctg tttatgtctc tgagaaatgc ttgctctga 540

<210> 5
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 5

5

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

10

<210> 6
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

ES 2 738 731 T3

<400> 6

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

5 <210> 7
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 7

ES 2 738 731 T3

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

ES 2 738 731 T3

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

5

<400> 8

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

10

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 9

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

Gly

20

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

25

<400> 10

Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr
1 5 10

30

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

35

<400> 11

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
1 5 10

40

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45

<400> 12

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

50

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

55

<400> 13

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

55

<210> 14

ES 2 738 731 T3

<211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 14

gaggtgcagt	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtcacgc	ctggagggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	gactactaca	tgagctggat	ccgccaggct	120
ccagggaggg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtggta	gtggtggtag	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gatcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctcactgtat	240
ctgcaaataa	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagggctt	300
tgggtttggg	atcctcttga	ctactggggc	agaggaacct	tggtcacctg	ctcctca	357

<210> 15
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 15

gacatccaga	tgaccagtc	tccttccacc	ctgtctgcat	ctattggaga	cagagtcacc	60
atcacctgcc	gggccagtga	gggtatztat	cactggttgg	cctggtatca	gcagaagcca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctataag	gcctctagtt	tagccagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gatgattttg	caacttatta	ctgccaaaca	tatagtaatt	atccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagc	tggagatcaa	acgt				324

<210> 16
 <211> 735
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 16

ES 2 738 731 T3

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggctt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaaccg ttggtcaccgt ctcttcaggt 360
 ggagggcggtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggtatct atcaactggtt ggcctgggat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caagggtcag cggcagtgga 600
 tctgggacag atttcaactc caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatatagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgca 735

5 <210> 17
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 17
 10 gactactaca tgagc 15

 <210> 18
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 18
 gctattagtg gtagtggtag tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

 <210> 19
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 20
 <400> 19
 25 gggctttggg tttgggatcc tcttgactac 30

 <210> 20
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 20
 cgggccagtg aggtattta tcaactggtg gcc 33
 35
 <210> 21
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 21
aaggcctcta gtttagccag t 21

5
<210> 22
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10
<400> 22
caacaatata gtaattatcc gctcact 27

15
<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 23

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

20
<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25
<400> 24

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 25
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 25

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

10

ES 2 738 731 T3

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala Ala Ala
 245

5 <210> 26
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 26

10 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

15 <210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 27

Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20

ES 2 738 731 T3

5 <210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 28

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

10 <210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 29

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
 1 5 10

20 <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 30

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

30 <210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 31

35 Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

40 <210> 32
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 32

caggtgcagc tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcacctg ctctca 357

45 <210> 33
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 50

ES 2 738 731 T3

<400> 33

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctgggatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaaca tatagtaatt atccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

5 <210> 34
 <211> 735
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 34

caggtgcagc tggaggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aacttggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctccctcagg 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccggggccagt 480
 gagggatatt atcactgggt ggcttggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag atttactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgatt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatatagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgca 735

15 <210> 35
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 35
 agttatggta tcagc 15

25 <210> 36
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 36
 tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c 51

ES 2 738 731 T3

5 <210> 37
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 37
gatcgtggat actatgatgc tttgatatc 30

10 <210> 38
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 38
cgggccagtg aggtattta tcaactggtg gcc 33

20 <210> 39
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 39
aaggcctcta gtttagccag t 21

30 <210> 40
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 40
caacaatata gtaattatcc gctcact 27

35 <210> 41
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 41

ES 2 738 731 T3

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 42
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 42

ES 2 738 731 T3

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 43
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 43

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

10

ES 2 738 731 T3

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

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

Lys Gly Arg Met Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
 130 135 140

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
 145 150 155 160

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
 165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 180 185 190

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 245

<210> 44
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 44

ES 2 738 731 T3

Asn Tyr Gly Met Tyr
1 5

5 <210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 45

His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

10 Gly

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 46

Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile
1 5 10

20 <210> 47
<211> 14
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 47

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

30 <210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 48

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

40 <210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 49

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

<210> 50
50 <211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 50

ES 2 738 731 T3

cagatgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacat atttggtatg atggaagtaa tgaaaagtat 180
 gcagactccg tgaagggccg aatgaccgtc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagagcaa 300
 cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggcacc cttcctca 357

5 <210> 51
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 51

cagtctgtgc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcagggggt 180
 tctaatoget tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
 10 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

15 <210> 52
 <211> 744
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 52

ES 2 738 731 T3

cagatgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacat atttggtatg atggaagtaa tgaaaagtat 180
 gcagactccg tgaagggccg aatgaccgtc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagagcaa 300
 cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggcacc cttcctcaggt 360
 ggaggcggtt caggcgcagg tggcagcggc ggtggcggat cgcagtctgt gctgactcag 420
 cctgcctccg tgtctgggtc tcctggacag tcgatcacca tctcctgcac tggaaccagc 480
 agtgacgttg gtggttataa ctatgtctcc tggtagcaac aacaccagc caaagcccc 540
 aaactcatga tttatgaggg cagtaagcgg ccctcagggg tttctaatac cttctctggc 600
 tccaagtctg gcaacacggc ctccctgaca atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 660
 gattattact gcagctcata tacaaccagg agcactcgag ttttcggcgg agggaccaag 720

ctgaccgtcc taggtgcggc cgca

744

5 <210> 53
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 53
 aactatggca tgtac 15

15 <210> 54
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 54
 catattggt atgatggaag taatgaaaag tatgcagact ccgtgaaggg c 51

25 <210> 55
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 55
 gagcaacact ggattactgc tttgatatac 30

35 <210> 56
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 56
 actggaacca gcagtgacgt tgggtgtat aactatgtct cc 42

45 <210> 57
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 57
gagggcagta agcggccctc a 21

5

<210> 58
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 58
agctcatata caaccaggag cactcgagtt 30

15

<210> 59
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 59

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

<210> 60
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 60

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 61
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 61

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Gly Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160
 Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp

ES 2 738 731 T3

210

215

220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala
 245 250

5 <210> 62
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 62

10 Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

15 <210> 63
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 63

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

20 Gly
 <210> 64
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 64

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr
 1 5 10

30 <210> 65
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 65

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

40 <210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 66

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 67

ES 2 738 731 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 67

5

	Ser	Ser	Tyr	Thr	Ser	Thr	Phe	Ser	Val	Val	
	1				5					10	

<210> 68
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 68

	gaggtgcagc	tggtggagtc	cgggggaggt	gtggtacggc	ctggggggtc	cctgagactc	60
	tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgac	gattatggca	tgaactgggt	ccgccaagct	120
	ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtctctggt	gttaattgga	atggtggtac	cagagattat	180
	gcagcctccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
	ctgcaaatga	acagtctgag	agccgaggac	acggccttgt	attactgtgc	gagaggatgg	300
	tatagtggga	gcttctacta	ctttggctac	tggggccgag	gaaccctggt	caccgtctcc	360
	tca						363

15

<210> 69
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 69

	caggctgtgc	tgactcagcc	gtcctccgtg	tctgggtctc	ctggacagtc	gatcaccatc	60
	tcctgcactg	gagccagcgg	tgacgttggt	gcttataact	ttgtctcctg	gtaccaacaa	120
	caccagggca	aaacccccaa	actcataatt	tatgatgtca	ataagcggcc	ctcagggggt	180
	tctaatcgct	tctctggctc	caagtctggc	aacacggcct	ccctgaccat	ctctgggctc	240
	caggccgagg	acgagtctga	ttattactgc	agctcatata	caagcacctt	ctctgtggta	300
	tttggcggag	ggaccaaggt	caccgtccta	ggt			333

25

<210> 70
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 70

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaatggga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctctctgact 480
 ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc 540
 aaaacccccca aactcataat ttatgatgtc aataagcggc cctcaggggt ttctaatacgc 600
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggccgag 660
 gacgagtctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcgga 720
 gggaccaagg tcaccgtcct aggtgcggcc 750

5 <210> 71
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 71
 gattatggca tgaac 15

<210> 72
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 72
 ggtgtaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtaaggg c 51

20 <210> 73
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 73
 ggatggata gtgggagctt ctactacttt ggctac 36

30 <210> 74
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 74
 actggagcca gcggtgacgt tgggtcttat aactttgtct cc 42

35 <210> 75
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 75
gatgtcaata agcggcctc a 21

5 <210> 76
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 76
agctcatata caagcacctt ctctgtgta 30

15 <210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 77

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

20 <210> 78
<211> 109
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 78

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 79
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 79

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Pro Arg Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val
 210 215 220
 Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala
 245

ES 2 738 731 T3

<210> 80
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 80

 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

 10 <210> 81
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 81

 Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly

 20 <210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 82

 25 Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

 30 <210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 83

 35 Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

 40 <210> 84
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 84

 Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

 45 <210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 50 <400> 85

 Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu
 1 5 10

 55 <210> 86

ES 2 738 731 T3

<211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 86

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgtcagg	cttctggata	caccttcagc	gattactata	ttcactgggt	gcgacagacc	120
cctggacaag	ggtttgagtg	gatgggatgg	gtcaaccctg	acactggtgg	cacaagatac	180
gcgcagaagt	ttcagggctg	ggtcacaatg	accagggaca	tgtccaacac	cacagcctac	240
atggagctgc	ccaggctgag	agacgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gagagatcta	300
actggatttg	atccttttga	tatctggggc	caggaaccc	tggtcacctg	ctcctca	357

<210> 87
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10
 15 <400> 87

cagtctgtgc	tgactcagcc	accctcagtg	tcagtggccc	caggaaagac	ggccacgatt	60
acctgtgggg	gaaacaactt	tcgaaataaa	agagtacact	ggtatcagca	gaggccaggc	120
caggcccctg	tcctggatcat	ctattatgat	tcagaccggc	cctcagggat	ccctgagcga	180
ttctctggct	cccgtcttgg	gaacacggcc	accctgacca	tcagcagggt	cgaggccggg	240
gatgaggccg	acttttactg	tcagggtgtgg	gatagtagta	ctgatcgtcc	gctgttcggc	300
ggagggacca	agctgaccgt	cctaggt				327

<210> 88
 <211> 741
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 88

ES 2 738 731 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagt gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcaccatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
 ggcggcggtt cagggcgagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca cgattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactgggtat cagcagagggc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcaggg ccggggatga ggccgacttt 660
 tactgtcagg tgtgggatag tagtactgat cgtccgctgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gtgcggccgc a 741

5 <210> 89
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 89
 gattactata ttcac 15

15 <210> 90
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 90
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgocgaga agtttcaggg c 51

20 <210> 91
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 91
 gatctaactg gattgatcc tttgatatc 30

30 <210> 92
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 92
 gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

35 <210> 93
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

```

<400> 93
tatgattcag accggcctc a      21

<210> 94
5 <211> 33
  <212> ADN
  <213> Homo sapiens

<400> 94
10 caggtgtggg atagtagtac tgatcgtccg ctg      33

<210> 95
15 <211> 121
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens

<400> 95

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

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

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

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

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

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

    Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
    100               105              110

        Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                120
20
<210> 96
  <211> 112
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
25
<400> 96

```

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 97
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 97

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

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

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

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

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

10

ES 2 738 731 T3

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Ser Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala Ala Ala
245 250

<210> 98
<211> 5
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 98

Asp Tyr Tyr Met His
10 1 5

<210> 99
<211> 17
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 99

ES 2 738 731 T3

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 100
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 100

10 Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn
 1 5 10

15 <210> 101
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 101

20 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

25 <210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 102

30 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

35 <210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 103

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

45 <210> 104
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 104

ES 2 738 731 T3

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg atttttgggg gggtgacaac tggggccggg ggacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

5 <210> 105
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 105

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 10 gtcttcggaa ctgggaccca gctcaccgtc ctaggt 336

15 <210> 106
 <211> 756
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 106

ES 2 738 731 T3

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg atttttgggg ggggtgacaac tggggccggg ggacaatggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcgggtg gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccttgcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtggtta tgtcttcgga 720
 actgggaccc agctcaccgt ttttaagtgcg gccgca 756

5 <210> 107
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 107
 gactactata tgcac 15

15 <210> 108
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 108
 tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

25 <210> 109
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 109
 gaacctgaaa aattcgattt ttgggggggt gacaac 36

35 <210> 110
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 110
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatgggtgac ac 42

<210> 111
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 111
 ggtaacagca atcggcctc a 21

5
 <210> 112
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 112
 cagtctatg acagcagcct gagtggtat gtc 33

15
 <210> 113
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Thr 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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

20
 <210> 114
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 114

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Phe Ala Trp
 85 90 95

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

<210> 115
 <211> 246
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 115

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

ES 2 738 731 T3

<210> 116
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 116

 Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

 10 <210> 117
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 117

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

 Gly

 20 <210> 118
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 118

 25 Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr
 1 5 10

 30 <210> 119
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 119

 35 Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
 1 5 10

 40 <210> 120
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 120

 Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

 45 Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

 50 <210> 121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 121

 Gln Gln Tyr Ser Glu Phe Ala Trp Thr
 1 5

 55 <210> 122

ES 2 738 731 T3

<211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 122

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaataga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggctt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc cttggtcacctg ctcctca 357

10 <210> 123
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 123

gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga ggtatattat cactggttgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatt tgggaccgat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaaca tacagcgagt tcgcctggac cttcggcgga 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

20 <210> 124
 <211> 738
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 124

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtcacgc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggctt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacc tggtcaccgt ctcttcaggt 360
 gggggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tccccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggatatt atcactgggt ggccctggat cagcagaagc cagggaaagc ccctaaactc 540

 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tttgggacag atttcaactc caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatacagcga gttcgcctgg accttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgcacat 738

5 <210> 125
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 125
 gactactaca tgagc 15

15 <210> 126
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 126
 gctattagtg ttagtggtag tagcacatac tacgcagact ccgtaaggg c 51

20 <210> 127
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 127
 gggctftggg tttgggatcc tottgactac 30

30 <210> 128
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 128
 cgggccagtg agggatttta tcaactggtg gcc 33

35 <210> 129
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 129
aaggcctcta gtttagccag t 21

5

<210> 130
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 130
caacaataca gcgagttcgc ctggacc 27

<210> 131
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 131

20

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

<210> 132
<211> 108
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 132

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 133
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 133

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr Ile Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala Ala Ala His
 245

ES 2 738 731 T3

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

5 <400> 134

Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

10 <210> 135
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 135

Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 136

25 Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

30 <210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 137

35 Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
 1 5 10

40 <210> 138
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 138

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

45 <210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 139

Gln Gln Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr
 1 5

55 <210> 140
 <211> 357

ES 2 738 731 T3

<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 140

5
caggtgcagc tggaggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aactggtaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc cggtcaccgt ctctca 357

<210> 141
<211> 324
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 141

10
gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggatca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
aggttcagcg gcagtgatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatcttg caacttatta ctgccaaaca atgggagagt acaacgccac catcggcgga 300
15
gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

<210> 142
<211> 738
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 142

20
25
caggtgcagc tggaggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

ES 2 738 731 T3

tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga gggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttatga tatctggggc caaggcaccc tggtcaccgt ctctcaggt 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggatattt atcactgggtt ggcttggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tttgggacag atttcaactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aaatgggcca gtacaacgcc accatcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 aaacgtgcgg ccgcacat 738

5 <210> 143
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 143
 agttatggta tcagc 15

15 <210> 144
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 144
 tgggtcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c 51

25 <210> 145
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 145
 gatcgtggat actatgatgc ttttgatc 30

35 <210> 146
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 146
 cgggccagtg agggattta tcaactggttg gcc 33

45 <210> 147
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 147
 aaggcctcta gtttagccag t 21

ES 2 738 731 T3

<210> 148
 <211> 27
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 148
 caacaaatgg gcgagtacaa cgccacc 27

 10 <210> 149
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 149

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

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

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

 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

 20 <210> 150
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 150

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

ES 2 738 731 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Gly Glu Trp Lys Ala
 85 90 95

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

<210> 151
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 151

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

10

ES 2 738 731 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Ile Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ala
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Met Gly Glu Trp Lys Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala Ala Ala His
 245

5 <210> 152
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 152

10 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

15 <210> 153
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 153

Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 154
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 154

ES 2 738 731 T3

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

5 <210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 155

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala

1 5 10

10 <210> 156
<211> 7
<212> PRT
15 <213> *Homo sapiens*

<400> 156

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

20 <210> 157
<211> 9
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 157

Gln Gln Met Gly Glu Trp Lys Ala Ala

1 5

30 <210> 158
<211> 357
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 158

caggtgcagc tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aacttggtaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
ggatactatg atgctttcga tatctggggc caaggcacc cttcctca 357

40 <210> 159
<211> 324
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 159

ES 2 738 731 T3

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctgggatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggccccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaaca atgggggagt ggaaggcggc cttcggcgga 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

5 <210> 160
 <211> 738
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 160

caggtgcagc tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aacttgtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgctttcga tatctggggc caaggcacc tggtcacctg ctctcaggt 360
 gggggcggtt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctattgga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggatatt atcactgggtt ggcctgggat cagcagaagc cagggaaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggctctag tttagccagt ggggccccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tttgggacag atttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aaatggggga gtggaaggcg gccttcggcg gagggaccaa gctggagatc 720
 10 aaactgctgg ccgcacat 738

15 <210> 161
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 161
 agttatgta tcagc 15

20 <210> 162
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 162
 tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccaggg c 51

<210> 163

ES 2 738 731 T3

<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 163
gatcgtggat actatgatgc ttctgatatc 30

<210> 164
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 164
cgggccagtg agggatttta tcaactgggtg gcc 33

15

<210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 165
aaggcctcta gtttagccag t 21

25

<210> 166
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 166
caacaaatgg gggagtggaa ggcggcc 27

<210> 167
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 167

ES 2 738 731 T3

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

<210> 168
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 168

5

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 169
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 169

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

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

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

Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60

10

ES 2 738 731 T3

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

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

Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
145 150 155 160

Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Ser Asn
195 200 205

Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ser Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
245 250

<210> 170
<211> 5
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 170

Asp Tyr Gly Met Asn
1 5

10

<210> 171
<211> 17
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 171

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

Gly

5 <210> 172
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 172

Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
 1 5 10

15 <210> 173
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 173

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

25 <210> 174
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 174

30 Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

35 <210> 175
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 175

40 Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val
 1 5 10

45 <210> 176
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 176

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtgggg ccgctgggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 177
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 177

caggctgtgc tgactcagcc gtcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aaacccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcagggggt 180
 tctaatacgt tctctggctc caagtctagc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggccgagg acgagtctga ttattactgc agctcatata caagcacctt ctctgtggta 300
 tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

10

<210> 178
 <211> 757
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 178

ES 2 738 731 T3

cgaggtgcag ctggtggagt ccgggggagg tgtggtacgg cctgggggggt ccctgagact 60
ctcctgtgca gcctctggat tcacctttga cgattatggc atgaactggg tccgccaagc 120
tccagggaaag gggctggagt gggctctctgg tgtaattgg aatggtggta ccagagatta 180
tgcagcctcc gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac aacgccaaga actccctgta 240
tctgcaaatag aacagtctga gagccgagga cacggccttg tattactgtg cgagaggatg 300
gtatagtggg gccgcgtgga acatgggcta ctggggccga ggaaccctgg tcaccgtctc 360
gagtggaggc ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cacaggctgt 420
gctgactcag ccgtcctccg tgtctgggtc tcctggacag tcgatcacca tctcctgcac 480
tggagccagc ggtgacgttg gtgcttataa ctttgtctcc tggtagcaac aacaccagg 540
caaaaccccc aaactcataa tttatgatgt caataagcgg ccctcagggg tttctaactcg 600
cttctctggc tccaagtcta gcaacacggc ctccctgacc atctctgggc tccaggccga 660
ggacgagtct gattattact gcagctcata tacaagcacc ttctctgtgg tatttgccgg 720
agggaccaag gtcaccgtcc taggtgcggc cgcacat 757

5 <210> 179
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 179
gattatggca tgaac 15

15 <210> 180
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 180
ggtgtaatt ggaatggtg taccagagat tatgcagcct cgtgaaggg c 51

25 <210> 181
<211> 36
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 181
ggatgtata gtggggccgc gtggaacatg ggctac 36

35 <210> 182
<211> 42
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 182
actggagcca gcggtgacgt tggcttat aactttgtct cc 42

45 <210> 183
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 183
gatgtcaata agcggccctc a 21

5
<210> 184
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10
<400> 184
agctcatata caagcacctt ctctgtgga 30

15
<210> 185
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 185

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

20
<210> 186
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25
<400> 186

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 187

<211> 271

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 187

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Pro Trp Ser Leu Gly His Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu
 145 150 155 160
 Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile
 165 170 175
 Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 180 185 190
 Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp
 195 200 205
 Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys
 210 215 220
 Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Asp
 225 230 235 240
 Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Arg Tyr Thr Thr Glu

ES 2 738 731 T3

245

250

255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 260 265 270

5 <210> 188
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 188

10 Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

15 <210> 189
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 189

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

20 Gly
 <210> 190
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 190

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Pro Trp Ser Leu Gly His
 1 5 10

30 <210> 191
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 191

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

40 <210> 192
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 192

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

50 <210> 193
 <211> 10
 <212> PRT

ES 2 738 731 T3

```

<213> Homo sapiens
<400> 193

                    Ser Ser Tyr Thr Ser Arg Tyr Thr Thr Glu
                    1             5             10
5
<210> 194
<211> 363
<212> ADN
10 <213> Homo sapiens

<400> 194

    gaggtgcagc tggtaggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc      60
    tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct      120
    ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtag cagagattat      180
    gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat      240
    ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg      300
    tatagtggga gcccgtggtc gctggggccac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc      360
    tca                                             363
15
<210> 195
<211> 333
<212> ADN
20 <213> Homo sapiens

<400> 195

    caggctgtgc tgactcagcc gtcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc ggtcaccatc      60
    tcctgcactg gagccagcgg tgacgttggt gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa      120
    caccaggca aaacccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcagggggt      180
    tctaatacgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctaggctc      240
    caggccgagg acgagtctga ttattactgc agctcatata catcgaggta cacgaccgag      300
    tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt                                             333
25
<210> 196
<211> 813
<212> ADN
<213> Homo sapiens
30 <400> 196

```

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcccgtggtc gctgggccac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaggtgg ctctggcggg 420
 agcggaggtg gctctagcgg aggtggctct ggcggtggcg gaagtgcaca ggctgtgctg 480
 actcagccgt cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcgg tcaccatctc ctgcactgga 540
 gccagcggtg acgttggtgc ttataacttt gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 600
 acccccaaac tcataattta tgatgtcaat aagcggcct caggggtttc taatcgcttc 660
 tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctaggctcca ggccgaggac 720
 gagtctgatt attactgcag ctcatataca tcgaggtaca cgaccgagtt tggcggaggg 780
 accaaggatca ccgtcctagg tgccggccgca cat 813

5 <210> 197
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 197
 gattatggca tgaac 15

15 <210> 198
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 198
 ggtgtaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccggaaggg c 51

25 <210> 199
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 199
 ggatggtata gtgggagccc gtggtcgctg ggccac 36

35 <210> 200
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 200
 actggagcca gcggtgacgt tgggtcttat aactttgtct cc 42

<210> 201

ES 2 738 731 T3

<211>21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 201
 gatgtcaata agcggccctc a 21

<210> 202
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 202
 agctcatata catcgaggta cagcaccgag 30

15 <210> 203
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 203

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

25 <210> 204
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 204

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 205

<211> 266

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 205

5

ES 2 738 731 T3

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

ES 2 738 731 T3

145		150		155		160
Val Ser Gly Ser	Pro Gly Gln Ser	Ile Thr Ile Ser	Cys Thr Gly Ala			
	165		170			175
Ser Gly Asp Val	Gly Ala Tyr Asn	Phe Val Ser Trp	Tyr Gln Gln His			
	180	185	190			
Pro Gly Lys Thr	Pro Lys Leu Ile	Ile Tyr Asp Val	Asn Lys Arg Pro			
	195	200	205			
Ser Gly Val Ser	Asn Arg Phe Ser	Gly Ser Lys Ser	Gly Asn Thr Ala			
	210	215	220			
Ser Leu Thr Ile	Ser Gly Leu Gln	Ala Glu Asp Glu	Ser Asp Tyr Tyr			
	225	230	235			240
Cys Ala Ser Leu	Val Ser Asp Phe	Ser Val Val Phe	Gly Gly Gly Thr			
	245	250	255			
Lys Val Thr Val	Leu Gly Ala Ala	Ala Ala His				
	260	265				

5 <210> 206
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 206

10 Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

15 <210> 207
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 207

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

20 Gly
 <210> 208
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 208

Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
 1 5 10

ES 2 738 731 T3

5 <210> 209
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 209

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

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

15 <400> 210

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

20 <210> 211
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 211

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

30 <210> 212
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 212

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccagggaaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtgggg ccgctggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

40 <210> 213
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 213

ES 2 738 731 T3

caggctgtgc tgactcagcc gtcctccgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gagccagcgg tgacgttggt gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aaacccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcagggggt 180
 tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggccgagg acgagtctga ttattactgc gcctccctcg tctccgactt ctctgtggta 300
 tttggcggag ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

5 <210> 214
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 214

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtgggg ccgctgggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggtggta gcggaggtgg ctctggcgggt 420
 ggcggaggtg gctctggcgg tggcgggaagt gcacaggctg tgctgactca gccgtcctcc 480
 gtgtctgggt cccctggaca gtcgatcacc atctcctgca ctggagccag cggtgacggt 540
 ggtgcttata actttgtctc ctggtaccaa caacaccag gcaaaacccc caaactcata 600
 atttatgatg tcaataagcg gccctcaggg gtttctaadc gcttctctgg ctccaagtct 660
 ggcaacacgg cctccctgac catctctggg ctccaggccg aggacgagtc tgattattac 720
 tgcgcctccc tcgtctccga cttctctgtg gtatttggcg gagggaccaa ggtcaccgtc 780
 ctaggtgcgg ccgcacat 798

10
 15 <210> 215
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 215
 gattatgca tgaac 15

20 <210> 216
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 216

ES 2 738 731 T3

ggtgtaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccggaaggg c 51
 <210> 217
 <211> 36
 5 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 217
 ggatggtata gtggggccgc gtggaacatg ggctac 36
 10 <210> 218
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 218
 actggagcca gcggtgacgt tggcttat aacttgtct cc 42
 20 <210> 219
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 219
 gatgtcaata agcggccctc a 21
 <210> 220
 <211> 30
 <212> ADN
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 220
 gcctccctcg tctccgactt ctcttgga 30
 35 <210> 221
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 221

ES 2 738 731 T3

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 222
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 222

5

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 223
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 223

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

10

ES 2 738 731 T3

50																		
	Gln	Gly	Trp	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Met	Ser	Asn	Thr	Thr	Ala	Tyr		
	65					70					75					80		
	Met	Glu	Leu	Pro	Arg	Leu	Arg	Asp	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
					85					90					95			
	Ala	Arg	Asp	Leu	Thr	Gly	Phe	Asp	Pro	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly		
				100					105					110				
	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
			115					120					125					
	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser		
		130					135					140						
	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Lys	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Cys	Gly	Gly	Asn		
	145					150					155					160		
	Asn	Phe	Arg	Asn	Lys	Arg	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln		
				165						170					175			
	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Asp	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile		
				180					185					190				
	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr		
			195					200					205					
	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Phe	Tyr	Cys	Gln	Val		
		210					215					220						
	Trp	Asp	Leu	Phe	Asn	Asp	Asn	Gly	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu		
	225					230					235					240		
	Thr	Val	Leu	Gly	Ala	Ala	Ala	His										
				245														

<210> 224
 <211> 5
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 224

10 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 225

ES 2 738 731 T3

<211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 225

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 226
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 226

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

20 <210> 227
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 227

25 Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

30 <210> 228
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 228

35 Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

40 <210> 229
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 229

Gln Val Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val
 1 5 10

45 <210> 230
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 230

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 231

<211> 327

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 231

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccacgatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaggccaggc 120
 caggccccctg tcctggatcat ctattatgac tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg acttttactg tcagggtgtgg gatctcttca acgacaacgg cgtgttcggc 300
 10 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 232

<211> 744

15 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 232

ES 2 738 731 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
 ggcggcagtt caggtggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca cgattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactggtat cagcagaggc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagag ccggggatga ggccgacttt 660
 tactgtcagg tgtgggatct cttcaacgac aacggcgtgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gtgcggccgc acat 744

5 <210> 233
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 233
 gattactata ttcac 15

15 <210> 234
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 234
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

20 <210> 235
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 235
 gatctaactg gattgatcc tttgatatc 30

30 <210> 236
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 236
 gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

35 <210> 237
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 237
 tatgactcag accggccctc a 21

5

<210> 238
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 238
 caggtgtggg atctctcaa cgacaacggc gtg 33

15

<210> 239
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 239

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

20

<210> 240
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 240

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

- <210> 241
- <211> 248
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 241

5

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Pro Arg Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205
 Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val
 210 215 220
 Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 245

ES 2 738 731 T3

5 <210> 242
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 242

Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

10 <210> 243
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 243

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 244

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

30 <210> 245
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 245

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

40 <210> 246
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 246

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

45 <210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 247

Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser
 1 5 10

ES 2 738 731 T3

<210> 248
 <211> 357
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 248

 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcaactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg acaactgggtg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

 10
 <210> 249
 <211> 327
 <212> ADN
 15 <213> *Homo sapiens*

 <400> 249

 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccacaatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaggccaggc 120
 caggcgcctg tcctggatcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg acttttactg tcaggtgtgg gatttctca ccgactcggg gtcgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

 20
 <210> 250
 <211> 744
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 250

ES 2 738 731 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
 ggcggcggtt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca caattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactgggtat cagcagaggc caggccaggc gcctgtcctg 540
 gtcattctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagc ccggggatga ggccgacttt 660
 tactgtcagg tgtgggattt cctcaccgac tcggggctcgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gtgcggccgc acat 744

5 <210> 251
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 251
 gattactata ttcac 15

15 <210> 252
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 252
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

25 <210> 253
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 253
 gatctaactg gatttgatcc ttttgatac 30

35 <210> 254
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 254
 gggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

<210> 255
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 255
tatgattcag accggccctc a 21

5 <210> 256
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 256
caggtgtggg atttctcac cgactcgggg tcg 33

<210> 257
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 257

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

20

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 258

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 259

<211> 262

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 259

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Trp Val Thr Met Thr Arg Asp Met Ser Asn Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Pro Arg Leu Arg Asp Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Arg Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser
 145 150 155 160
 Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe
 165 170 175

ES 2 738 731 T3

Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro
 180 185 190

Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
 195 200 205

Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
 210 215 220

Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp
 225 230 235 240

Phe Leu Ala Asp Glu Ala Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
 245 250 255

Leu Gly Ala Ala Ala His
 260

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

10 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

15 <210> 261
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 261

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 262
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 262

Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Arg
 1 5 10

30 <210> 263
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 263

ES 2 738 731 T3

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

5 <210> 264
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 264

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

10 <210> 265
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 265

Gln Val Trp Asp Phe Leu Ala Asp Glu Ala Met
 1 5 10

20 <210> 266
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 266

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatacg actactacga ccggtggggc cagggaaacc ttggtcacctc ctctca 357

30 <210> 267
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 267

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcaatg tcagtggccc caggaaagac ggccacgatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaggccaggc 120
 caggcccctg tcctggatcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg acttttactg tcagggtgtg gatttcctcg ccgacgaggc gatgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

ES 2 738 731 T3

<210> 268
 <211> 786
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 268

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 cctggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aacttggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccaggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatacg actactacga ccggtggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga 360
 ggcggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggtggag gtggctctgg cggtggcgga 420
 ggtggctctg gcggtggcgg aagtgcacag tctgtgctga ctcagccgcc ctcaatgtca 480
 gtggccccag gaaagacggc cacgattacc tgtgggggaa acaactttcg aaataaaaga 540
 gtacactggt atcagcagag gccaggccag gccctgtcc tggtcaccta ttatgattca 600
 gaccggccct cagggatccc tgagcgattc tctggctccc gctctgggaa cacggccacc 660
 ctgaccatca gcagggtcga ggccggggat gaggccgact tttactgtca ggtgtgggat 720
 ttctctgccc acgaggcgat gttcggcggg gggaccaagc tgaccgtcct aggtgcggcc 780
 gcacat 786

10 <210> 269
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 269
 gattactata ttcac 15

20 <210> 270
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 270
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgcaga agtttcaggg c 51

30 <210> 271
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 271
 gatctaactg gatacgacta ctacgacggg 30

35 <210> 272
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 272
 gggggaaca acttcgaaa taaaagagta cac 33

5 <210> 273
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 273
 tatgattcag accggccctc a 21

15 <210> 274
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 274
 caggtgtggg attcctcgc cgacgaggcg atg 33

25 <210> 275
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 275

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

<210> 276
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 276

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

5 <210> 277
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 277

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

ES 2 738 731 T3

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Thr Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Ser Thr
 210 215 220

Phe Asp Pro Phe Thr Asp Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala His
 245

5 <210> 278
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 278

10 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

15 <210> 279
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 279

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

ES 2 738 731 T3

5 <210> 280
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 280

Asp Leu Thr Gly Tyr Asp Gln Tyr Thr Ala
 1 5 10

10 <210> 281
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 281

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

20 <210> 282
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 282

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

30 <210> 283
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 283

35 Ser Thr Phe Asp Pro Phe Thr Asp Arg Pro Leu
 1 5 10

40 <210> 284
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 284

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttactgggt gcgacagacc 120

ccaggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtg cacgagatac 180

gcgcagaagt ttcagggctg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240

atggagctgc ccgggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300

45 actgggtacg accagtacac ggctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 285
 <211> 327
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 285

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccacgatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaggccaggc 120
 caggcccctg tcctggatcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg acttttactg tagcaccttc gacccttca ctgatcgtcc gctgttcggc 300
 5 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 286

<211> 744

<212> ADN

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 286

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacagacc 120
 ccaggacaag ggtttgagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactggtgg cacgagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggtcgg ggtcacaatg accagggaca tgtccaacac cacagcctac 240
 atggagctgc ccgggctgag agacgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actgggtacg accagtacac ggcctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagtggg 360
 ggcggcgggt caggcggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcacagtc tgtgctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggcca cgattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactggtat cagcagaggc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagag ccggggatga ggccgacttt 660
 tactgtagca ccttcgacct cttcactgat cgtccgctgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 15 accgtcctag gtgcggccgc acat 744

<210> 287

<211> 15

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 287

gattactata ttcac 15

<210> 288

<211> 51

<212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 288

ES 2 738 731 T3

```

    tgggtcaacc ctgacctgg tggcacgaga tacgcgcaga agtttcaggg c    51

    <210> 289
    <211> 30
5    <212> ADN
    <213> Homo sapiens

    <400> 289
    gatctaactg ggtacgacca gtacacggcc    30
10

    <210> 290
    <211> 33
    <212> ADN
    <213> Homo sapiens
15

    <400> 290
    gggggaaaca acttctgaaa taaaagagta cac    33
20

    <210> 291
    <211> 21
    <212> ADN
    <213> Homo sapiens

    <400> 291
25    tatgattcag accggccctc a    21

    <210> 292
    <211> 33
    <212> ADN
30    <213> Homo sapiens

    <400> 292
    agcaccttcg accccttcac tgatcgtccg ctg    33
35

    <210> 293
    <211> 120
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens

40    <400> 293

```

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 50 55 60

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

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

Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 294
 <211> 113
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 294

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu
 85 90 95

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

Ala

<210> 295
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 295

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

5

10

ES 2 738 731 T3

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

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

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 50 55 60

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

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

Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Arg Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser
 130 135 140

Ser Val Ser Gly Ala Pro Arg Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg
 180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
 195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240

Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245

<210> 296
 <211> 5

ES 2 738 731 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 296

5

Asp Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 297

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

15

Gly

<210> 298
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 298

Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val
1 5 10

25

<210> 299
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 299

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
1 5 10

35

<210> 300
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40

<400> 300

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

45

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

50

<400> 301

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

<210> 302

ES 2 738 731 T3

<211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 302

cagggtccagt	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	gactactata	tgcactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	ggtgggatgg	atcaaccctt	atactgggtg	cgcattctat	180
gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgtccatcaa	cacagcctac	240
atggagctaa	gcagactggg	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
gaaagattcg	gcgactccac	ggggcaggtc	tggggccggg	ggacaatggt	caccgtctcg	360
agt						363

10 <210> 303
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 303

caggctgtgc	tgactcagcc	gtcctcagtg	tctggggccc	caaggcagag	ggtcaccatc	60
tcctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttatg	gtgtacactg	gtaccaacag	120
cttccaggaa	cagcccccaa	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240
caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc	taccactggg	acaaggagca	gagtggttat	300
gtcttcggaa	ctgggaccca	gctcaccggt	ttaagtgcg			339

20 <210> 304
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 304

ES 2 738 731 T3

cagggtccagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctaa gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaagattcg gcgactccac ggggcaggtc tggggccggg ggacaatggt caccgtctcg 360
 agtgggggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcagaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccaaggcaga ggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540

 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ctaccactgg gacaaggagc agagtgggta tgtcttcgga 720
 actgggacct agctcaccgt tttaagtgcg 750

5 <210> 305
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 305
 gactactata tgcac 15

15 <210> 306
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 306
 tggatcaacc ctatactgg tggcgcatc tatgcacaga agtttcgggg c 51

25 <210> 307
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 307
 gaacctgaaa gattcggcga ctccacgggg caggtc 36

35 <210> 308
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 308
 actgggagca gctccaacat cggggcagggt tatggtgtac ac 42

45 <210> 309
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 309
 ggtaacagca atcggccctc a 21

5 <210> 310
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 310
 taccactggg acaaggagca gagtgggtat gtc 33

<210> 311
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 311

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

20 <210> 312
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 312

ES 2 738 731 T3

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Gly
 20 25 30

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly
 85 90 95

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

Ala

- <210> 313
- <211> 250
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 313

5

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Ser Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205
 Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240
 Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245 250

ES 2 738 731 T3

5
 <210> 314
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 314

Asp Tyr Tyr Met His
 1 5

10
 <210> 315
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 315

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

20
 <210> 316
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 316

Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu
 1 5 10

30
 <210> 317
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 317

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Pro Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

40
 <210> 318
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 318

Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

45
 <210> 319
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 319

ES 2 738 731 T3

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

5 <210> 320
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 320
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggggtg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggccacaatg accaggaaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacaatggt caccatctcg 360
 agt 363
 10
 <210> 321
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 321
 caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtgaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 cagggccgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcggcct gagtggttat 300
 gtcttcggaa ctgggaccca gctcaccggt ttaagtgcg 339
 20
 <210> 322
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 322

ES 2 738 731 T3

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtcagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggggtg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggccacaatg accaggaaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacaatggg caccatctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctcctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccttgcca tctactgggt ccaggccgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcggcc tgagtggta tgtcttcgga 720
 actgggacc agctcaccgt ttaagtgcg 750

5 <210> 323
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 323
 gactactata tgcac 15

15 <210> 324
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 324
 tggatcaacc cttatactgg tagcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

20 <210> 325
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 325
 gaacctgaaa aattcggcga gtccagcggc cagttg 36

30 <210> 326
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 326
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

35 <210> 327
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 327
 ggtgacagca atcggccctc a 21

5
 <210> 328
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 328
 cagtctatg acagcggcct gagtggtat gtc 33

15
 <210> 329
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 329

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

20
 <210> 330
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 330

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ala

<210> 331
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 331

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Arg Leu Gly Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

10

ES 2 738 731 T3

					85												90																95			
	Ala	Arg	Glu	Pro	Glu	Lys	Phe	Asp	Ser	Pro	Asn	Ala	Glu	Ile	Trp	Gly																				
				100					105					110																						
	Arg	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Ile	Ser	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly																				
				115					120					125																						
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Ala	Gln	Ala	Val	Leu	Thr	Gln	Pro																				
				130					135					140																						
	Ser	Ser	Val	Ser	Gly	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr																				
						150								155																						
	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Gly	Tyr	Gly	Val	His	Trp	Tyr	Gln																				
						165								170																						
	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Asn	Ser	Asn																				
						180								185																						
	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr																				
						195								200																						
	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp																				
														210																						
	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	Leu	Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly																				
														225																						
	Thr	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Ala																										
														235																						

<210> 332
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 332

His Tyr Tyr Met His
 1 5

10

<210> 333
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 333

ES 2 738 731 T3

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

Gly

5 <210> 334
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 334

10 Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile
 1 5 10

15 <210> 335
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 335

20 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

<210> 336
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 336

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

30 <210> 337
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 337

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

40 <210> 338
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 338

ES 2 738 731 T3

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacaatggt caccatctcg 360
 agt 363

5 <210> 339
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 339

caggctgtgc tgactcagcc gtcctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctgaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 gtcttcggaa ccgggaccca gctcaccgtt ttaagtgcg 339

10
 15 <210> 340
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 340

ES 2 738 731 T3

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacaatggt caccatctcg 360
 agtgaaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgtcctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcaact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccttgcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtgggta tgtcttcgga 720
 accgggaccc agctcaccgt ttttaagtgcg 750

5 <210> 341
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 341
 cactactata tgcac 15

15 <210> 342
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 342
 tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcaggg c 51

20 <210> 343
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 343
 gaacctgaaa aattcgactc gccgaacgcc gagatc 36

30 <210> 344
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 344
 actgggagca gctccaacat cggggcagggt tatgggtac ac 42

35 <210> 345
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 345
 ggtaacagca atcggcctc a 21

5 <210> 346
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 346
 cagtctatg acagcagcct gagtggtat gtc 33

15 <210> 347
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 347

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

20

<210> 348
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 348

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 349
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 349

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

10

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Pro Pro
 130 135 140

Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
 145 150 155 160

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175

Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Gly Asp Ser Ser Arg
 180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
 195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr
 225 230 235 240

Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245

<210> 350
 <211> 5

ES 2 738 731 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 350

5

Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 351
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 351

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

15

Gly

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 352

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val
1 5 10

25

<210> 353
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30

<400> 353

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
1 5 10

35

<210> 354
<211> 8
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

40

<400> 354

Gly Asp Ser Ser Arg Pro Ser Gly
1 5

45

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

50

<400> 355

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

<210> 356
<211> 363

ES 2 738 731 T3

<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 356

5
caggttcagc tggcgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacagc ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
gcacagaagt ttcggggcag ggttacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggccgcg ggacaatggt caccgtctcg 360
ggt 363

<210> 357
<211> 339
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 357

10
caggctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcatcatc tatggtgaca gcagtcggcc ctccaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct cctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gagcggttat 300
15
gtcttcggaa ctgggaccca gctcaccggt ttaagtgcg 339

<210> 358
<211> 750
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 358

20

ES 2 738 731 T3

caggttcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacagg ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggttacaatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcagactggg atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggcccgcg ggacaatggt caccgtctcg 360
 ggtggaggcg gcagttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccctcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcatcat ctatggtgac agcagtcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacaacagcc tgagcggtta tgtcttcgga 720
 actgggaccc agctcacctg tttaagtgcg 750

5 <210> 359
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 359
 aactactata tgcac 15

15 <210> 360
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 360
 tggatcaacc cttatactgg tagcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

25 <210> 361
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 361
 gaacctgaaa aattcgactc cgacgactcc gacgtc 36

35 <210> 362
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 362
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

45 <210> 363
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 363
 ggtgacagca gtcggccctc aggg 24

5 <210> 364
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 364
 cagtctatg acaacagcct gagcggttat gtc 33

15 <210> 365
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 365

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

20

<210> 366
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 366

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 367

<211> 243

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 367

ES 2 738 731 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala

ES 2 738 731 T3

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

5 <400> 368

Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

10 <210> 369
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 369

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

Gly

20 <210> 370
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 370

Gly Leu Trp Val Trp Asp Pro Leu Asp Tyr
 1 5 10

25

30 <210> 371
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 371

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
 1 5 10

35

40 <210> 372
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 372

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

45 <210> 373
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 373

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 374

ES 2 738 731 T3

<211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 374

caagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggctt 300
 tgggtttggg atcctcttga ctactggggc agaggaacct tggtcaccgt ctcttca 357

10 <210> 375
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 375

gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga gggatattat cactggttgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaaaca tatagtaatt atccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

20 <210> 376
 <211> 729
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 376

caagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

ES 2 738 731 T3

t c c t g t g c a g c c t c t g g a t t c a c c t t c a g t g a c t a c t a c a t g a g c t g g a t c c g c c a g g c t 120
c c a g g g a a g g g g c t g g a g t g g t c t c a g c t a t t a g t g g t a g t g g t g g t a g c a c a t a c t a c 180
g c a g a c t c c g t g a a g g g c c g g a t c a c c a t c t c c a g a g a c a c g c c a a g a a c t c a c t g t a t 240
c t g c a a a t g a a c a g c c t g a g a g c t g a g g a c a c g g c c g t g t a t t a c t g t g c g a g a g g g c t t 300
t g g g t t t g g g a t c c t c t t g a c t a c t g g g g c a g a g g a a c c t g g t c a c c g t c t c t t c a g g t 360
g g a g g c g g t t c a g g c g g a g g t g g c a g c g g c g g t g g c g g a t c g g a c a t c c a g a t g a c c c a g 420
t c t c c t t c c a c c c t g t c t g c a t c t g t t g g a g a c a g a g t c a c c a t c a c c t g c c g g g c c a g t 480
g a g g g t a t t t a t c a c t g g t t g g c c t g g t a t c a g c a g a a g c c a g g g a a a g c c c t a a a c t c 540
c t g a t c t a t a a g g c c t c t a g t t t a g c c a g t g g g t c c c a t c a a g g t t c a g c g g c a g t g g a 600
t c t g g g a c a g a t t t c a c t c t c a c c a t c a g c a g c a g c c t g a t g a t t t g c a a c t t a t 660
t a c t g c c a a c a a t a t a g t a a t t a t c c g c t c a c t t t c g g c g g a g g g a c c a a g g t g g a g a t c 720
a a a c g t g c g 729

5 <210> 377
<211> 15
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 377
g a c t a c t a c a t g a g c 15

15 <210> 378
<211> 51
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 378
g c t a t t a g t g t g a t g g t g g t a g c a c a t a c t a c g c a g a c t c c g t g a a g g g c 51

25 <210> 379
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 379
g g g c t t g g g t t g g a t c c t c t g a c t a c 30

35 <210> 380
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 380
c g g g c c a g t g a g g t a t t t a t c a c t g g t t g g c c 33

35 <210> 381
<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 381
a a g g c c t c t a g t t a g c c a g t 21

ES 2 738 731 T3

<210> 382
 <211> 27
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 382
 caacaatata gtaattatcc gctcact 27

 10 <210> 383
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 383

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

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

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

 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

 20 <210> 384
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 384

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 385
<211> 243
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 385

5

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg Ala

ES 2 738 731 T3

5 <210> 386
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 386

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

10 <210> 387
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
15 <400> 387

Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

20 <210> 388
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
25 <400> 388

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

30 <210> 389
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 389

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
1 5 10

40 <210> 390
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 390

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
1 5

45 <210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
50 <400> 391

ES 2 738 731 T3

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

5 <210> 392
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 392

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggtta	cacctttacc	agttatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcgctt	acactggtaa	cacaaactat	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagcctac	240
atggaactga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagatcgt	300
ggatactatg	atgcttttga	tatctggggc	caaggcacc	tggtcacctg	ctcctca	357

15 <210> 393
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 393

gacatccaga	tgaccagtc	tccttccacc	ctgtctgcat	ctgttgaga	cagagtcacc	60
atcacctgcc	gggccagtga	gggtatttat	cactggttg	cctggtatca	gcagaagcca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctataag	gcctctagtt	tagccagtgg	ggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gatgattttg	caacttatta	ctgccaacaa	tatagtaatt	atccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgt				324

20

25 <210> 394
 <211> 729
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 394

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt aactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc caggcaccgt ctcctcaggt 360
 ggaggcgggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctgttga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggtatct atcactgggt ggctgtgtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggcctctag tttagccagt ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag agttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aatatagtaa ttatccgctc actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc 720
 aaacgtgcg 729

5 <210> 395
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 395
 agttatggta tcagc 15

<210> 396
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 396
 tggatcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agtccaggg c 51

20 <210> 397
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 397
 gatcgtggat actatgatgc tttgatatc 30

30 <210> 398
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 398
 cgggccagtg agggattta tcactggtg gcc 33

35 <210> 399
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 399
aaggcctcta gtttagccag t 21

5 <210> 400
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 400
caacaatata gtaattatcc gctcact 27

15 <210> 401
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 401

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

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

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

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

Lys Gly Arg Met Thr Val 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 Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

20 <210> 402
<211> 111
<212> PRT
25 <213> *Homo sapiens*

<400> 402

ES 2 738 731 T3

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 403
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 403

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

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

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

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

10

ES 2 738 731 T3

Lys Gly Arg Met Thr Val 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 Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Lys Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
130 135 140

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
145 150 155 160

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
180 185 190

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly Ala
245

<210> 404
<211> 5
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 404

Asn Tyr Gly Met Tyr
10 1 5

<210> 405
<211> 17
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 405

His Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 406
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 406

Glu Gln His Trp Ile Thr Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

15 <210> 407
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 407

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

25 <210> 408
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 408

30 Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

35 <210> 409
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 409

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

40 <210> 410
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 410

ES 2 738 731 T3

cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacat atttggtatg atggaagtaa tgaaaagtat 180
 gcagactccg tgaagggccg aatgaccgtc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagagcaa 300
 cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggaacc cttggtcaccgt ctctca 357

5 <210> 411
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 411

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctgaggggtt 180
 tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttactactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtt 300
 10 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

15 <210> 412
 <211> 738
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 412

ES 2 738 731 T3

cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacat atttggtatg atggaagtaa tgaaaagtat 180
 gcagactccg tgaagggccg aatgaccgtc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
 ttgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagagcaa 300
 cactggatta ctgcttttga tatctggggc aaaggcacc cttcctcaggt 360
 ggaggcgggt caggcgcagg tggcagcggc ggtggcggat cacagtctgc gctgactcag 420
 cctgcctccg tgtctgggtc tcctggacag tcgatcacca tctcctgcac tggaccagc 480
 agtgacgttg gtggttataa ctatgtctcc tggtagcaaac aacaccagc caaagcccc 540
 aaactcatga tttatgaggg cagtaagcgg ccctcagggg tttctaatac cttctctggc 600
 tccaagtctg gcaacacggc ctccctgaca atctctgggc tccaggctga ggacgaggct 660
 gattattact gcagctcata tacaaccagg agcactcgag ttttcggcgg agggaccaag 720
 ctgaccgtcc taggtgcg 738

5 <210> 413
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 413
 aactatggca tgtac 15

15 <210> 414
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 414
 catattggt atgatggaag taatgaaaag tatgcagact ccggaaggg c 51

20 <210> 415
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 415
 gagcaacact ggattactgc tttgatatc 30

30 <210> 416
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 416
 actggaacca gcagtgacgt tgggtgttat aactatgtct cc 42

35 <210> 417
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 417
gagggcagta agcggccctc a 21

5 <210> 418
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 418
agctcatata caaccaggag cactcgagtt 30

15 <210> 419
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 419

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

20

<210> 420
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 420

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 421

<211> 249

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 421

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Ala Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160
 Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala
 245

ES 2 738 731 T3

5 <210> 422
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 422

Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

10 <210> 423
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 423

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

Gly

20 <210> 424
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 424

Gly Trp Tyr Ser Gly Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Tyr
 1 5 10

30 <210> 425
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 425

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

40 <210> 426
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 426

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

45 <210> 427
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 427

ES 2 738 731 T3

Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val
 1 5 10

5 <210> 428
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 428

gaggtgcagc tgggtggagag cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt cgcceaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

10

15 <210> 429
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 429

caggctgccc tgactcagcc ggcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aagcccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctcagggggt 180
 tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgacatc ctctgggctc 240
 caggccgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcacctt ctctgtggta 300
 tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

20

25 <210> 430
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 430

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccagggaaag ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtggga gcttctacta ctttggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgcg 420
 ctgactcagc cggcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctccctgact 480

 ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc 540
 aaagcccca aactcataat ttatgatgtc aataagcggc cctcaggggt ttctaatacgc 600
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggccgag 660
 gacgaggctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcgga 720
 gggaccaagc tcaccgtcct aggtgcg 747

5 <210> 431
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 431
 gattatggca tgaac 15

<210> 432
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 432
 ggtgtaatt ggaatggtg taccagagat tatgcagcct cagtgaaggg c 51

20 <210> 433
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 433
 ggatggata gtgggagctt ctactacttt ggctac 36

30 <210> 434
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 434
 actggagcca gcggtgacgt tgggtcttat aactttgtct cc 42

35 <210> 435
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 435
gatgtcaata agcggccctc a 21

5

<210> 436
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 436
agctcatata caagcacctt ctctgtggta 30

15

<210> 437
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 437

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 438
<211> 109
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 438

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 439

<211> 245

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 439

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
145 150 155 160

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile

ES 2 738 731 T3

180

185

190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
 210 215 220

Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala
 245

5 <210> 440
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 440

10 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

15 <210> 441
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 441

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 442
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 442

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

30 <210> 443
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 443

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

<210> 444

ES 2 738 731 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 444

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

10 <210> 445
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 445

Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Asp Arg Pro Leu
 1 5 10

20 <210> 446
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 446

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 ggcgagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcacctg ctctca 357

25

30 <210> 447
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 447

tcgtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggcccgcatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tcctggatcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta ctgatcgtcc gctgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

35

40 <210> 448
 <211> 735
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 448

caagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac	180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac	240
atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta	300
actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcgagtgga	360
ggcggcgggt cagggcgagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcatcgtc tgtgctgact	420
cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggccc gcattacctg tgggggaaac	480
aactttcgaa ataaaagagt aactgggtat cagcagaagc caggccaggc ccctgtcctg	540
gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc	600
tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggtcgagg ccggggatga ggccgactat	660
tactgtcagg tgtgggatag tagtactgat cgtccgctgt tcggcggagg gaccaagctg	720
accgtcctag gtgcg	735

5 <210> 449
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 449
 gattactata ttcac 15

15 <210> 450
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 450
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

25 <210> 451
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 451
 gatctaactg gattgatcc tttgatatc 30

30 <210> 452
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 452
 gggggaaaca acttcgaaa taaaagagta cac 33

<210> 453
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 453
tatgattcag accggccctc a 21

5

<210> 454
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 454
caggtgtggg atagtagtac tgatcgtccg ctg 33

15

<210> 455
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 455

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 456
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 456

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 457

<211> 250

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 457

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

ES 2 738 731 T3

115

120

125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Ala
 245 250

5 <210> 458
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 458

10 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5

15 <210> 459
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 459

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 460
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

ES 2 738 731 T3

<400> 460

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Phe Trp Gly Gly Asp Asn
1 5 10

5 <210> 461
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 461

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
1 5 10

15 <210> 462
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 462

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

25 <210> 463
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 463

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

35 <210> 464
<211> 363
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 464

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
gaaaaattcg atttttgggg ggggtgacaac tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
tca 363

40 <210> 465
<211> 336
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

45

ES 2 738 731 T3

<400> 465

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 gtcttcggag gtgggaccca gctcaccgtc ctaggt 336

5 <210> 466
 <211> 750
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 466

caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg atttttgggg ggggtgacaac tggggccggg ggacattggt caccgtctcg 360
 agtggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggct ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtgggta tgtcttcgga 720
 ggtgggaccc agctcacctg ttttaagtgcg 750

15 <210> 467
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 467
 gactactata tgcac 15

25 <210> 468
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 468

ES 2 738 731 T3

tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51
 <210> 469
 <211> 36
 5 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 469
 gaacctgaaa aattcgattt ttgggggggt gacaac 36
 10
 <210> 470
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 470
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42
 20
 <210> 471
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 471
 25 ggtaacagca atcggccctc a 21
 <210> 472
 <211> 33
 <212> ADN
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 472
 cagtcctatg acagcagcct gagtggttat gtc 33
 35 <210> 473
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 473

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 474
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 474

ES 2 738 731 T3

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 475

<211> 242

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 475

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

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

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

10

ES 2 738 731 T3

Gly Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 165 170 175

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val
 180 185 190

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 210 215 220

Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240

Lys Arg

<210> 476
 <211> 5
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 476

10 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 477

ES 2 738 731 T3

<211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 477

Trp Val Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 478
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 478

Asp Arg Gly Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

20 <210> 479
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 479

25 Arg Ala Ser Glu Gly Ile Tyr His Trp Leu Ala
 1 5 10

30 <210> 480
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 480

Lys Ala Ser Ser Leu Ala Ser
 1 5

35 <210> 481
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 481

Gln Gln Met Gly Glu Tyr Asn Ala Thr
 1 5

45 <210> 482
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 482

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agttatggtta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aacttggtta cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcacctc ctctca 357

5 <210> 483
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 483

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtga ggtatattat cactggttgg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcctctagtt tagccagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacaa atgggagagt acaacgccac cttcggcgga 300
 10 gggaccaagg tggagatcaa acgt 324

15 <210> 484
 <211> 726
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 484

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agttatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt aactggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
 ggatactatg atgcttttga tatctggggc caaggcacc tggtcaccgt ctctcaggt 360
 ggagggcggt caggcggagg tggcagcggc ggtggcggat cggacatcca gatgaccag 420
 tctccttcca ccctgtctgc atctgttga gacagagtca ccatcacctg ccgggccagt 480
 gagggatatt atcactgggt ggctgggtat cagcagaagc cagggaagc ccctaaactc 540
 ctgatctata aggctctag tttagccagt ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga 600
 tctgggacag agttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat 660
 tactgccaac aaatgggcga gtacaacgcc accttcggcg gagggaccaa ggtggagatc 720
 aaacgt 726

5 <210> 485
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 485
 agttatggta tcagc 15

<210> 486
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 486
 tgggtcagcg cttacactgg taacacaaac tatgcacaga agttccagg c 51

20 <210> 487
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 487
 gatcgtggat actatgatgc tttgatatc 30

30 <210> 488
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 488
 cgggccagt agggatatta tcaactggtg gcc 33

35 <210> 489
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 489
aaggcctcta gtttagccag t 21

5 <210> 490
<211> 27
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 490
caacaaatgg gcgagtacaa cgccacc 27

15 <210> 491
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 491

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

20

<210> 492
<211> 111
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 492

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 493
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 493

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Ala Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160
 Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys
 180 185 190
 Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn
 195 200 205
 Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245

ES 2 738 731 T3

<210> 494
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 494

Asp Tyr Gly Met Asn
 1 5

10 <210> 495
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 495

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

Gly

20 <210> 496
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 496

Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
 1 5 10

30 <210> 497
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 497

Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
 1 5 10

40 <210> 498
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 498

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

45 <210> 499
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 499

Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Phe Ser Val Val
 1 5 10

ES 2 738 731 T3

<210> 500
 <211> 363
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 500

 gaggtgcagc tggtaggagag cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300
 tatagtgggg ccgcgtggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

 10
 <210> 501
 <211> 333
 <212> ADN
 15 <213> *Homo sapiens*

 <400> 501

 caggctgcgc tgactcagcc ggcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gagccagcgg tgacgttggg gcttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccagggca aagcccccaa actcataatt tatgatgtca ataagcggcc ctccaggggtt 180
 tctaatacgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggccgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcacctt ctctgtggta 300
 tttggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

 20
 <210> 502
 <211> 744
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 502

ES 2 738 731 T3

gaggtgcagc tgggtggagag cgggggaggt gtggtacggc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgac gattatggca tgaactgggt ccgccaagct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt gttaattgga atggtggtac cagagattat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagaggatgg 300

 tatagtgggg ccgctgggaa catgggctac tggggccgag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tcaggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcgggtg gcggaagtgc acaggctgcg 420
 ctgactcagc cggcctccgt gtctgggtct cctggacagt cgatcaccat ctccctgcaact 480
 ggagccagcg gtgacgttgg tgcttataac tttgtctcct ggtaccaaca acaccaggc 540
 aaagcccca aactcataat ttatgatgtc aataagcggc cctcaggggt ttctaactcg 600
 ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca tctctgggct ccaggccgag 660
 gacgaggctg attattactg cagctcatat acaagcacct tctctgtggt atttggcgga 720
 gggaccaagc tgaccgtcct aggt 744

5 <210> 503
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 503
 gattatggca tgaac 15

<210> 504
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 504
 ggtgtaatt ggaatggtgg taccagagat tatgcagcct ccgtaaggg c 51

20 <210> 505
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 505
 ggatgtata gtggggccgc gtggaacatg ggctac 36

30 <210> 506
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 506
 actggagcca gcggtgacgt tggcttat aactttgtct cc 42

35 <210> 507
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 507
gatgtcaata agcggccctc a 21

5

<210> 508
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 508
agctcatata caagcacctt ctctgtgta 30

15

<210> 509
<211> 119
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 509

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

<210> 510
<211> 109
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 510

ES 2 738 731 T3

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

- <210> 511
- <211> 244
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 511

5

ES 2 738 731 T3

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

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

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

Gly Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
145 150 155 160

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
210 215 220

Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly

ES 2 738 731 T3

5 <210> 512
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 512

Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

10 <210> 513
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 513

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 514
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 514

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

30 <210> 515
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 515

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

40 <210> 516
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 516

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

45 <210> 517
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 517

Gln Val Trp Asp Leu Phe Asn Asp Asn Gly Val
 1 5 10

ES 2 738 731 T3

<210> 518
 <211> 357
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 518

 cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

 10
 <210> 519
 <211> 327
 <212> ADN
 15 <213> *Homo sapiens*

 <400> 519

 tcgtctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccccgatt 60
 acctgtgggg gaaacaactt tcgaaataaa agagtacact ggtatcagca gaagccaggc 120
 caggcccctg tcctggatcat ctattatgat tcagaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct cccgctctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatctcttca acgacaacgg cgtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

 20 <210> 520
 <211> 732
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 25 <400> 520

ES 2 738 731 T3

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcagga 360
 ggcggcagtt caggtggagg tggctctggc ggtggcggaa gtgcatcgtc tgtgctgact 420
 cagccaccct cagtgtcagt ggccccagga aagacggccc gcattacctg tgggggaaac 480
 aactttcgaa ataaaagagt aactgggtat cagcagaagc caggccaggc ccctgtcctg 540
 gtcatctatt atgattcaga ccggccctca gggatccctg agcgattctc tggctcccgc 600
 tctgggaaca cggccaccct gaccatcagc agggctcagag ccggggatga ggccgactat 660
 tactgtcagg tgtgggatct cttcaacgac aacggcgtgt tcggcggagg gaccaagctg 720
 accgtcctag gt 732

5 <210> 521
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 521
 gattactata ttcac 15

15 <210> 522
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 522
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

25 <210> 523
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 523
 gatctaactg gatttgatcc ttttgatac 30

35 <210> 524
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 524
 ggggaaaca actttcgaaa taaaagagta cac 33

45 <210> 525
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 525
 tatgattcag accggcctc a 21

5
 <210> 526
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 526
 caggtgtggg atctcttcaa cgacaacggc gtg 33

15
 <210> 527
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 527

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

20
 <210> 528
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 528

ES 2 738 731 T3

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

<210> 529
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 529

5

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

10

ES 2 738 731 T3

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 130 135 140

Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 165 170 175

Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
 210 215 220

Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Leu Gly

5 <210> 530
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 530

10 Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

15 <210> 531
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 531

Trp Val Asn Pro Asp Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

20

ES 2 738 731 T3

5 <210> 532
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 532

Asp Leu Thr Gly Phe Asp Pro Phe Asp Ile
 1 5 10

10 <210> 533
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 15 <400> 533

Gly Gly Asn Asn Phe Arg Asn Lys Arg Val His
 1 5 10

20 <210> 534
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 534

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

30 <210> 535
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 535

Gln Val Trp Asp Phe Leu Thr Asp Ser Gly Ser
 1 5 10

40 <210> 536
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 536

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggata caccttcagc gattactata ttcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggttggagtg gatgggatgg gtcaaccctg aactgggtgg cacaagatac 180
 gcgcagaagt ttcagggccg ggtcacaatg accagggaca tgtccatctc cacagcctac 240
 atggagctgt ccaggctgag aagcgacgac acggccgtat attactgtgc gagagatcta 300
 actggatttg atccttttga tatctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

45 <210> 537
 <211> 327
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 537

tcgtctgtgc	tgactcagcc	accctcagtg	tcagtggccc	caggaaagac	ggccccgatt	60
acctgtgggg	gaaacaactt	tcgaaataaa	agagtacact	ggtatcagca	gaagccaggc	120
caggccccctg	tctctggatc	ctattatgat	tcagaccggc	cctcagggat	ccctgagcga	180
ttctctggct	cccgcctctg	gaacacggcc	accctgacca	tcagcagggt	cgaggccggg	240
gatgaggccg	actattactg	tcagggtgtg	gatttcctca	ccgactcggg	gtcgttcggc	300
ggagggacca	agctgaccgt	cctaggt				327

5

<210> 538

<211> 732

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 538

caggtccagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tctctgtaagg	cttctggata	caccttcagc	gattactata	ttcactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggttggagtg	gatgggatgg	gtcaaccctg	acactgggtg	cacaagatac	180
gcgcagaagt	ttcagggccg	ggtcacaatg	accagggaca	tgtccatctc	cacagcctac	240
atggagctgt	ccaggctgag	aagcgacgac	acggccgtat	attactgtgc	gagagatcta	300
actggatttg	atccttttga	tatctggggc	cagggaaacc	tggtcaccgt	ctcctcagga	360
ggcggcgggt	cagggcgagg	tggtctctgg	ggtggcggaa	gtgcatcgtc	tgtgctgact	420
cagccaccct	cagtgtcagt	ggccccagga	aagacggccc	gcattacctg	tgggggaaac	480
aactttcgaa	ataaaagagt	acactggtat	cagcagaagc	caggccaggc	ccctgtcctg	540
gtcatctatt	atgattcaga	ccggccctca	gggatccctg	agcgattctc	tggtccccgc	600
tctgggaaca	cggccaccct	gaccatcagc	agggtcgagg	ccggggatga	ggccgactat	660
tactgtcagg	tgtgggattt	cctcaccgac	tcggggctgt	tcggcggagg	gaccaagctg	720
accgtcctag	gt					732

15

<210> 539

<211> 15

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 539

gattactata ttcac 15

25

<210> 540

<211> 51

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 540
 tgggtcaacc ctgacactgg tggcacaaga tacgcgaga agtttcaggg c 51

5 <210> 541
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 541
 gatctaactg gatttgatcc tttgatatc 30

15 <210> 542
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 542
 ggggaaaca acttgcgaaa taaaagagta cac 33

25 <210> 543
 <211>21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 543
 tatgattcag accggccctc a 21

35 <210> 544
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 544
 caggtgtggg atttctcac cgactcgggg tcg 33

45 <210> 545
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

50 <400> 545

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 546
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 546

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr His Trp Asp Lys Glu
 85 90 95

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

<210> 547
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 547

5

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

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

10

ES 2 738 731 T3

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

<210> 548
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 548

ES 2 738 731 T3

Asp Tyr Tyr Met His

1

5

5 <210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 549

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

10 Gly

15 <210> 550
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 550

Glu Pro Glu Arg Phe Gly Asp Ser Thr Gly Gln Val
1 5 10

20 <210> 551
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 551

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
1 5 10

30 <210> 552
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 552

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

40 <210> 553
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 553

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

50 <210> 554
<211> 363
<212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 554

	caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
	tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	gactactata	tgactgggt	gcgacaggcc	120
	cctggacaag	ggcttgagtg	ggtgggatgg	atcaaccctt	atactggtgg	cgattctat	180
	gcacagaagt	ttcggggcag	ggtcacaatg	accagggaca	cgccatcag	cacagcctac	240
	atggagctga	gcagactgag	atctgacgac	acggccgtgt	attattgtgc	gagagaacct	300
	gaaagattcg	gcgactccac	ggggcaggtc	tggggccggg	ggacattggt	caccgtctcc	360
5	tca						363

<210> 555

<211> 336

<212> ADN

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 555

	caggctgtgc	tgactcagcc	gccgtcagtg	tctggggccc	cagggcagag	ggtcaccatc	60
	tcctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg	gcaggttatg	gtgtacactg	gtaccaacag	120
	cttccaggaa	cagcccccaa	actcctcatc	tatggtaaca	gcaatcggcc	ctcaggggtc	180
	cctgaccgat	tctctggctc	caagtctggc	acctcagcct	ccctggccat	cactgggctc	240
	caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc	taccactggg	acaaggagca	gagtggttat	300
	gtcttcggag	gtgggacca	gctcaccgtc	ctaggt			336

15 <210> 556

<211> 747

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 556

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaagattcg gcgactccac ggggcaggtc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tcagggggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggta gcagaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacccat ctctgact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ctaccactgg gacaaggagc agagtggta tgtcttcgga 720

 ggtgggaccc agctcacctg cctaggt 747

5 <210> 557
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 557
 gactactata tgcac 15

15 <210> 558
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 558
 tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

25 <210> 559
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 559
 gaacctgaaa gattcggcga ctccacgggg caggtc 36

35 <210> 560
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 560
 actgggagca gctccaacat cggggcagggt tatgggttac ac 42

<210> 561
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 738 731 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 561
ggtaacagca atcggcctc a 21

5

<210> 562
<211> 33
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 562
taccactggg acaaggagca gagtgggtat gtc 33

15

<210> 563
<211> 121
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 563

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 564
<211> 112
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25

<400> 564

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly
 85 90 95

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

<210> 565
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 565

5

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140

Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
 145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
 165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Ser Asn
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

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

ES 2 738 731 T3

210

215

220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
 245

5 <210> 566
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 566

10 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5

15 <210> 567
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 567

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 568
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 568

Glu Pro Glu Lys Phe Gly Glu Ser Ser Gly Gln Leu
 1 5 10

30 <210> 569
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 569

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

40 <210> 570
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 570

ES 2 738 731 T3

Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

5 <210> 571
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 571

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

15 <210> 572
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 572

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgctttctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tca 363

20 <210> 573
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 573

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcacc tatggtgaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcggcct gactgggtat 300
 gtcttcggag gtgggaccca gctcaccgtc ctaggt 336

30 <210> 574
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 574

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgctttctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg gcgagtccag cggccagttg tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tcaggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggtg gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcaccat ctctgcact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttccagga 540
 acagccccc aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tcaactgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcggcc tgagtgggta tgtcttcgga 720
 ggtgggaccc agctcaccgt cctaggt 747

5 <210> 575
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 575
 gactactata tgcac 15

15 <210> 576
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 576
 tggatcaacc cttatactgg tagcgcttc tatgcacaga agtttcgggg c 51

20 <210> 577
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 577
 gaacctgaaa aattcggcga gtccagcggc cagttg 36

30 <210> 578
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 578
 actgggagca gctccaacat cggggcagggt tatgggtgac ac 42

35 <210> 579
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 579
 ggtgacagca atcgccctc a 21

5 <210> 580
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 580
 cagtcctatg acagcggcct gagtggttat gtc 33

15 <210> 581
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 581

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

20

<210> 582
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 582

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro
130 135 140

Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr
145 150 155 160

Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
195 200 205

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly
225 230 235 240

Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
245

ES 2 738 731 T3

<210> 584
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 584

 His Tyr Tyr Met His
 1 5

 10 <210> 585
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 15 <400> 585

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

 Gly

 20 <210> 586
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 586

 25 Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Pro Asn Ala Glu Ile
 1 5 10

 30 <210> 587
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 587

 35 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

 40 <210> 588
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 588

 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

 45 <210> 589
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 50 <400> 589

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

ES 2 738 731 T3

<210> 590
 <211> 363
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapiens*

 <400> 590

 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtgg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tca 363

 10
 <210> 591
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 15
 <400> 591

 caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttat 300
 gtcttcggag gtgggaccca gctcaccgtc ctaggt 336

 20
 <210> 592
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 592

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc cactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatg atcaaccctt atactgggtg cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actcgccgaa cgccgagatc tggggccggg ggacattggt caccgtctcc 360
 tcagaaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggcggta gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttcagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtaac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccctggcca tctctgggt ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacagcagcc tgagtggta tgtcttcgga 720
 ggtgggacct agctcaccgt cctaggt 747

5 <210> 593
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 593
 cactactata tgcac 15

15 <210> 594
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 594
 tggatcaacc cttatactgg tggcgcattc tatgcacaga agtttcaggg c 51

20 <210> 595
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 595
 gaacctgaaa aattcgactc gccgaacgcc gagatc 36

30 <210> 596
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 596
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatgggttac ac 42

35 <210> 597
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 597
 ggtaacagca atcggccctc a 21

5 <210> 598
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 598
 cagtctatg acagcagcct gagtggttat gtc 33

15 <210> 599
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 599

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 600
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 600

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 601
 <211> 249
 5 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 601

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

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

10

ES 2 738 731 T3

Trp Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Ser Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 604
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 604

Glu Pro Glu Lys Phe Asp Ser Asp Asp Ser Asp Val
 1 5 10

15 <210> 605
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 605

20 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Gly Val His
 1 5 10

25 <210> 606
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 606

Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

30 <210> 607
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 607

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

40 <210> 608
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 608

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggccgcg ggacattggt caccgtctcc 360
 tca 363

5 <210> 609
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 609

caggctgtgc tgactcagcc gccgtcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg gtgtacactg gtaccaacag 120
 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtgaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gagcggttat 300
 gtcttcggag gtgggaccca gctcaccgtc ctaggt 336

10
 15 <210> 610
 <211> 747
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 610

ES 2 738 731 T3

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg ggtgggatgg atcaaccctt atactggtag cgcattctat 180
 gcacagaagt ttcggggcag ggtcacaatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcagactgag atctgacgac acggccctgt attattgtgc gagagaacct 300
 gaaaaattcg actccgacga ctccgacgtc tggggccgcg ggacattggt caccgtctcc 360
 tcaggaggcg gcagttcagg cggaggtggc tctggcgta gcggaagtgc acaggctgtg 420
 ctgactcagc cgccgtcagt gtctggggcc ccagggcaga gggtcacat ctctgact 480
 gggagcagct ccaacatcgg ggcaggttat ggtgtacact ggtaccaaca gcttcagga 540
 acagcccca aactcctcat ctatggtgac agcaatcggc cctcaggggt ccctgaccga 600
 ttctctggct ccaagtctgg cacctcagcc tccttgcca tctctggct ccaggctgag 660
 gatgaggctg attattactg ccagtcctat gacaacagcc tgagcggta tgtcttcgga 720
 ggtgggacc agctcaccgt cctaggt 747

5 <210> 611
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 611
 aactactata tgcac 15

15 <210> 612
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 612
 tggatcaacc ctatactgg tagcgcattc tatgcacaga agtttcgggg c 51

20 <210> 613
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 613
 gaacctgaaa aattcgactc cgacgactcc gacgtc 36

30 <210> 614
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 614
 actgggagca gctccaacat cggggcaggt tatggtgtac ac 42

35 <210> 615
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 738 731 T3

<400> 615
 ggtgacagca atcggcctc a 21

5 <210> 616
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 616
 cagtctatg acaacagcct gagcggttat gtc 33

15 <210> 617
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 617

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

20

<210> 618
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 618

ES 2 738 731 T3

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

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

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

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

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

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

Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 619

<211> 261

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 619

ES 2 738 731 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Val Asn Trp Asn Gly Gly Thr Arg Asp Tyr Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Ala Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ala
 165 170 175
 Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His
 180 185 190
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro
 195 200 205
 Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala
 210 215 220
 Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 225 230 235 240
 Cys Ala Ser Leu Val Ser Asp Phe Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
 245 250 255

ES 2 738 731 T3

Lys Leu Thr Val Leu
260

5 <210> 620
<211> 5
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 620

10 Asp Tyr Gly Met Asn
1 5

15 <210> 621
<211> 17
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 621

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

20 Gly

<210> 622
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 622

Gly Trp Tyr Ser Gly Ala Ala Trp Asn Met Gly Tyr
1 5 10

30 <210> 623
<211> 16
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 623

Ser Cys Thr Gly Ala Ser Gly Asp Val Gly Ala Tyr Asn Phe Val Ser
1 5 10 15

40 <210> 624
<211> 7
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 624

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

50 <210> 625
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 625

ES 2 738 731 T3

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

5 <210> 626
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 626

gaggtgcagc tgggtggagag cggcggaggc gtggtgagac caggcggcag cctgagactg 60
 agctgcgccg ccagcggcctt caccttcgac gactacggca tgaactgggt gaggcaggcc 120
 ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc gtgaactgga acggcggcac cagagactac 180
 gccgcctctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgcctgt accactgcgc cagaggctgg 300
 tacagcggag ccgcctggaa catgggctac tggggcagag gcaccctggt gaccgtgtcc 360
 10 agc 363

15 <210> 627
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 627

caggccgccc tgaccagcc cgccagcgtg tctggcagcc caggccagag catcaccatc 60
 agctgcaccg gcgccagcgg cgatgtgggc gcctacaact tcgtgtcctg gtatcagcag 120
 cccccggca aggccccaa gctgatcatc tacgacgtga acaagagacc cagcggcgtg 180
 tccaacagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgaccat cagcggactg 240
 caggccgagg acgaggccga ctactactgc gccagcctgg tgtccgactt cagcgtggtg 300
 20 ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg 330

25 <210> 628
 <211> 783
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 628

ES 2 738 731 T3

	gaggtgcagc tgggtggagag cggcgggagc gtggtgagac caggcggcag cctgagactg	60
	agctgcgccg ccagcggctt caccttcgac gactacggca tgaactgggt gaggcaggcc	120
	ccaggcaagc gcctggagtg ggtgtccggc gtgaactgga acggcggcac cagagactac	180
	gccgcctctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac	240
	ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccctgt accactgcgc cagaggctgg	300
	tacagcggag ccgcctggaa catgggctac tggggcagag gcaccctggt gaccgtgtcc	360
	agcggaggcg gcggttcagg cggaggtggc tctggtggta gcggaggtgg ctctggcggc	420
	ggcggagggtg gctctggcgg tggcggaaagt gcacaggccg ccctgacca gcccgccagc	480
	gtgtctggca gcccaggcca gagcatcacc atcagctgca ccggcgccag cggcgatgtg	540
	ggcgcctaca acttcgtgtc ctggtatcag cagcaccctg gcaaggcccc caagctgac	600
	atctacgacg tgaacaagag acccagcggc gtgtccaaca gattcagcgg cagcaagagc	660
	ggcaacaccg ccagcctgac catcagcggc ctgcaggccg aggacgaggc cgactactac	720
	tgcgccagcc tgggtgtccga cttcagcgtg gtgttcggcg gaggcaccaa gctgaccgtg	780
	ctg	783
5	<210> 629 <211> 15 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 629 gactacggca tgaac 15	
15	<210> 630 <211> 51 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 630 ggcgtgaact ggaacggcgg caccagagac tacgcccct ctgtgaaggg c 51	
25	<210> 631 <211> 36 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 631 ggctgtgaca gcggagccgc ctggaacatg ggctac 36	
35	<210> 632 <211> 42 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 632 accggcgcca gcggcgatgt gggcgcctac aactcgtgt cc 42	
	<210> 633	

ES 2 738 731 T3

<211> 21
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 633
gacgtgaaca agagaccag c 21

10 <210> 634
<211> 30
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 634
gccagcctgg tgtccgactt cagcgtggtg 30

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une de manera específica a IL-22, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende

- 5
- (a) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207 y SEQ ID NO:208, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210 y SEQ ID NO:211;
- 10 (b) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:350, SEQ ID NO:351 y SEQ ID NO:352, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:353, SEQ ID NO:354 y SEQ ID NO:355;
- (c) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:603 y SEQ ID NO:604, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:605, SEQ ID NO:606 y SEQ ID NO:607; o
- 15 (d) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:620, SEQ ID NO:621 y SEQ ID NO:622, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:623, SEQ ID NO:624 y SEQ ID NO:625;

20 y en donde la constante de asociación del anticuerpo por la IL-22 humana es al menos $10^9 M^{-1}$ tal como se mide por análisis de interacción bioespecífica en tiempo real usando la tecnología de resonancia de plasmón superficial.

2. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une de manera específica a IL-22, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende

- 25 (a) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:135 y SEQ ID NO:136, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:138 y SEQ ID NO:139;
- (b) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:153 y SEQ ID NO:154, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 30 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:156 y SEQ ID NO:157;
- (c) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:171 y SEQ ID NO:172, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:174 y SEQ ID NO:175;
- (d) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:189 y SEQ ID NO:190, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 35 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:192 y SEQ ID NO:193;
- (e) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207 y SEQ ID NO:208, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:210 y SEQ ID NO:211;
- (f) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:225 y SEQ ID NO:226, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 40 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228 y SEQ ID NO:229;
- (g) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:243 y SEQ ID NO:244, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 45 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:246 y SEQ ID NO:247;
- (h) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:261 y SEQ ID NO:262, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:264 y SEQ ID NO:265;
- (i) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:279 y SEQ ID NO:280, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 50 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:282 y SEQ ID NO:283;
- (j) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:297 y SEQ ID NO:298, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:300 y SEQ ID NO:301;
- (k) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:315 y SEQ ID NO:316, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 55 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:318 y SEQ ID NO:319;
- (l) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:332, SEQ ID NO:333 y SEQ ID NO:334, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 60 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:335, SEQ ID NO:336 y SEQ ID NO:337;
- (m) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:350, SEQ ID NO:351 y SEQ ID NO:352, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:353, SEQ ID NO:354 y SEQ ID NO:355;
- (n) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:494, SEQ ID NO:495 y SEQ ID NO:496, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las
- 65 secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:498 y SEQ ID NO:499;

- (o) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:530, SEQ ID NO:531 y SEQ ID NO:532, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:533, SEQ ID NO:534 y SEQ ID NO:535;
- 5 (p) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:548, SEQ ID NO:549 y SEQ ID NO:550, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:551, SEQ ID NO:552 y SEQ ID NO:553;
- (q) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:566, SEQ ID NO:567 y SEQ ID NO:568, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:570 y SEQ ID NO:571;
- 10 (r) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:584, SEQ ID NO:585 y SEQ ID NO:586, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:587, SEQ ID NO:588 y SEQ ID NO:589;
- (s) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:603 y SEQ ID NO:604, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:605, SEQ ID NO:606 y SEQ ID NO:607; o
- 15 (t) un dominio V_H que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:620, SEQ ID NO:621 y SEQ ID NO:622, y un dominio V_L que comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:623, SEQ ID NO:624 y SEQ ID NO:625;
- 20 y en donde (i) el anticuerpo bloquea la proliferación de células BaF3 mediada por IL-22 con una CI_{50} de 150 pM o menos en presencia de 40 ng/ml de IL-22 humana y en donde las células BaF3 comprenden un receptor de IL-22 humana; o (iii) el anticuerpo bloquea la secreción de GRO α de las células HT29 mediada por IL-22 con una CI_{50} de 150 pM o menos en presencia de 10 ng/ml de IL-22 humana.
- 25 3. El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el dominio V_H comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:603, y SEQ ID NO:604 y el dominio V_L comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:605, SEQ ID NO:606 y SEQ ID NO:607.
- 30 4. El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el dominio V_H comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:620, SEQ ID NO:621, y SEQ ID NO:622 y el dominio V_L comprende tres CDR que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO:623, SEQ ID NO:624 y SEQ ID NO:625.
5. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
- 35 (a) el anticuerpo se une específicamente a una secuencia de aminoácidos que es al menos un 95 % idéntica a cualquier secuencia de al menos 100 aminoácidos contiguos de la secuencia descrita en la SEQ ID NO: 1;
- (b) el anticuerpo inhibe la unión de IL-22 a IL-22R o un complejo receptor que comprende IL-22R e IL-10R2 con una CI_{50} de 10 nM o menos, en presencia de 54 ng/ml de IL-22 humana;
- (c) el anticuerpo es humano; o
- 40 (d) el anticuerpo es IgG1 o IgG4.
6. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 7. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. El ácido nucleico de la reivindicación 7, en donde el ácido nucleico codifica un dominio V_H que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:599 y un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:600.
- 50 9. El ácido nucleico de la reivindicación 8, en donde el ácido nucleico que codifica un dominio V_H comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO:608 y un dominio V_L que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de la SEQ ID NO:609.
- 55 10. El ácido nucleico de la reivindicación 7, en donde el ácido nucleico que codifica un dominio V_H comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:617 y un dominio V_L que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:618.
- 60 11. El ácido nucleico de la reivindicación 10, en donde el ácido nucleico que codifica el dominio V_H comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:626 y el ácido nucleico que codifica el dominio V_L comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO:627.
12. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11.
- 65 13. Una célula hospedadora transformada con el vector de la reivindicación 12.

14. Un procedimiento para producir un anticuerpo que se une a IL-22, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 13 bajo condiciones que permiten la expresión del anticuerpo y aislar el anticuerpo a partir del cultivo celular.

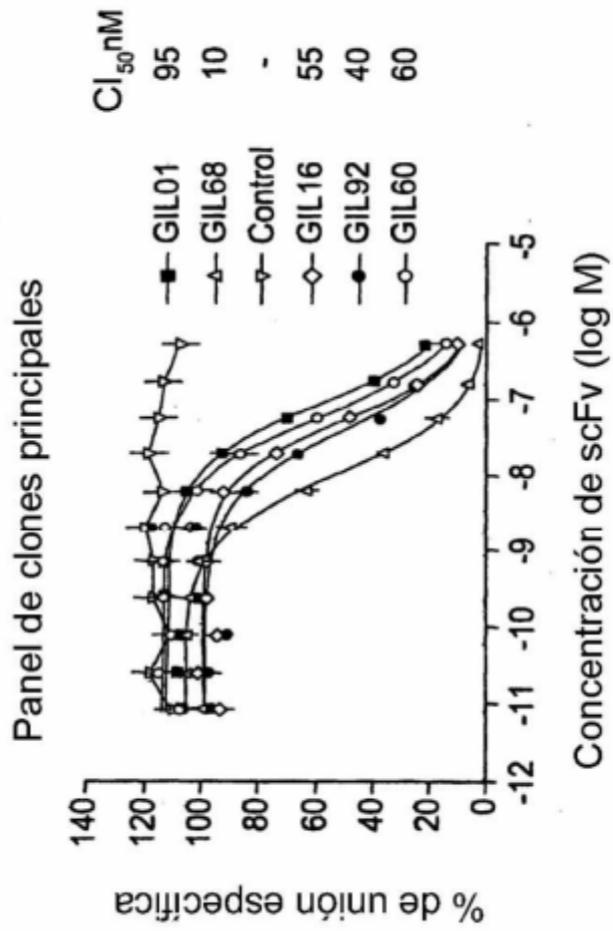


FIG. 1

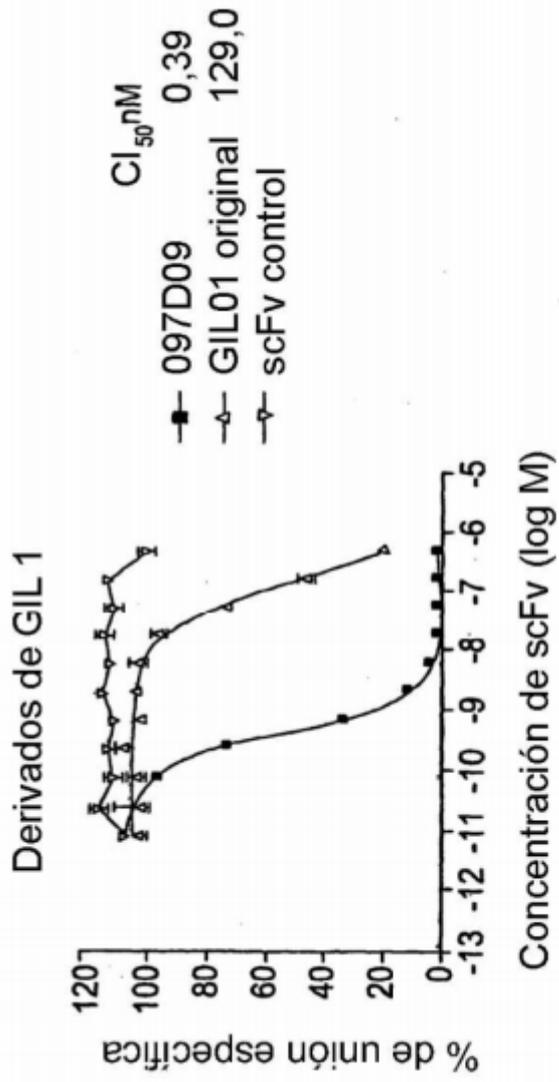


FIG. 2A

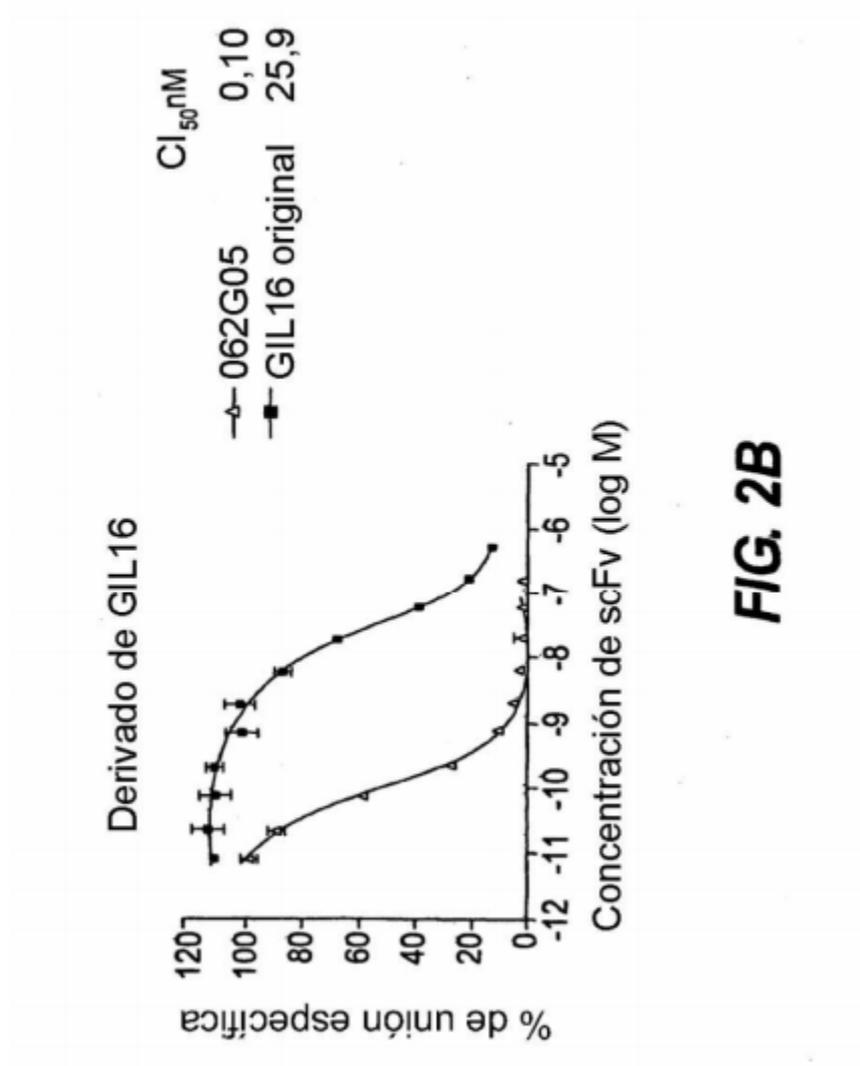


FIG. 2B

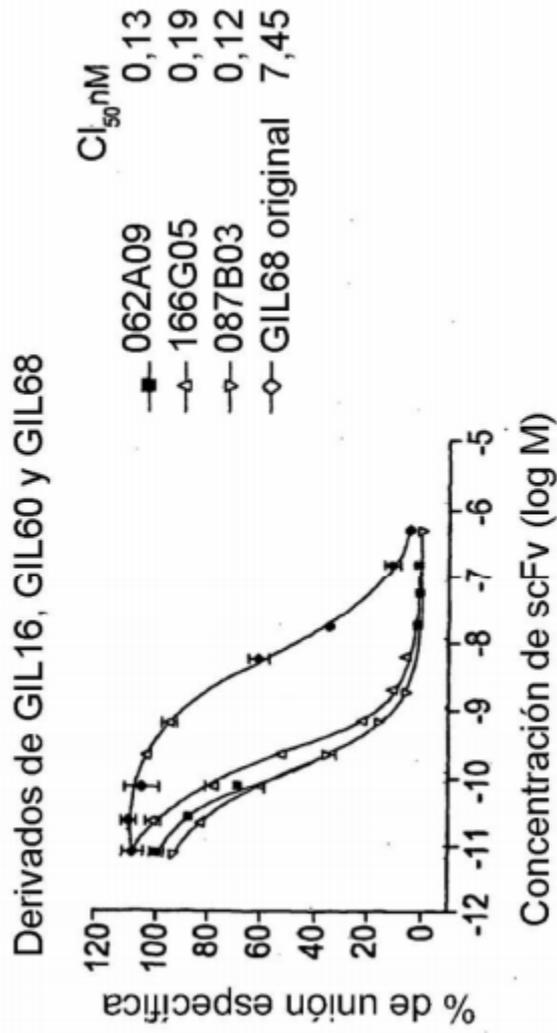


FIG. 2C

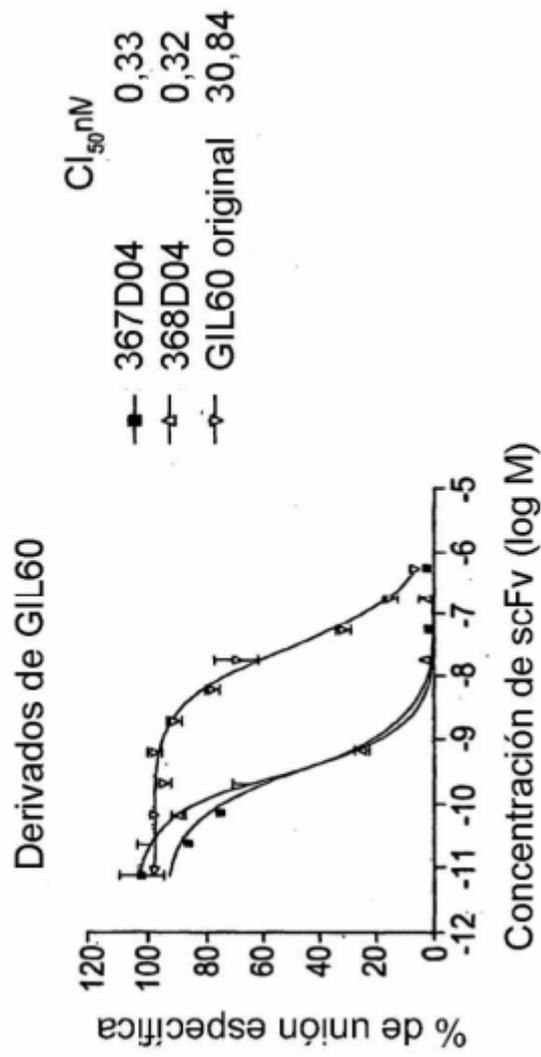


FIG. 2D

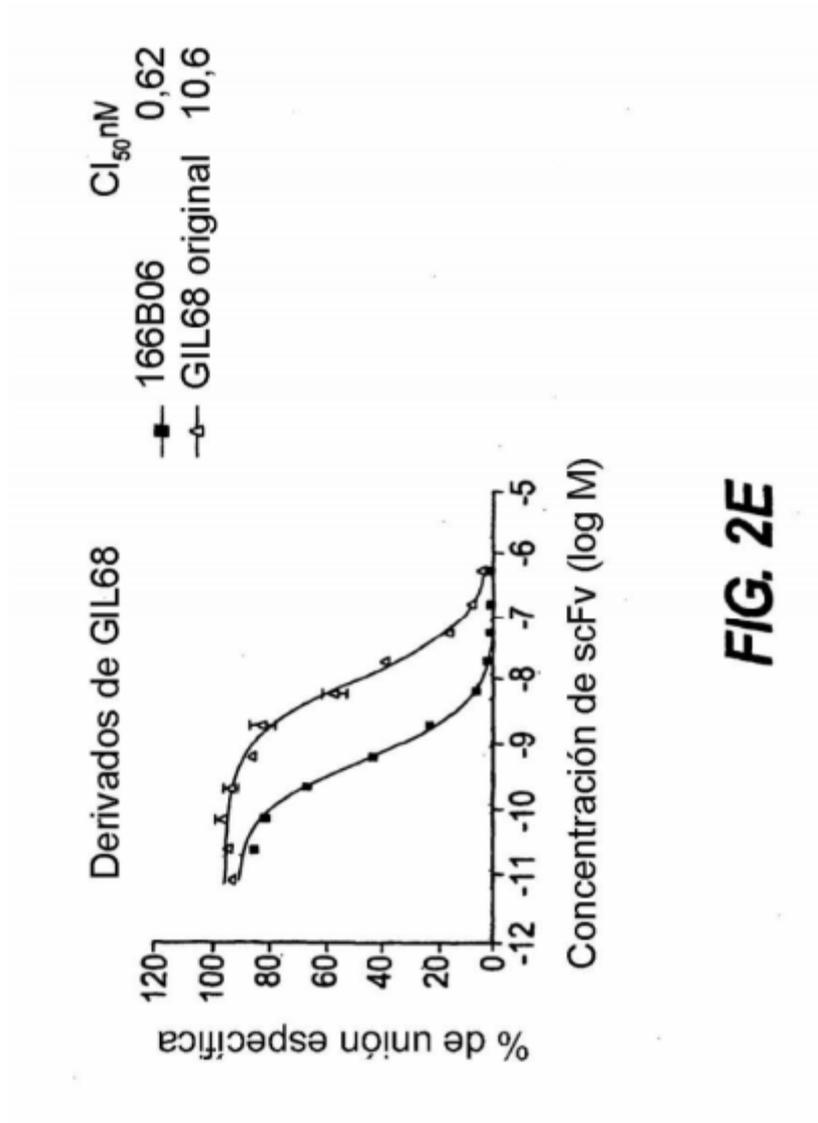


FIG. 2E

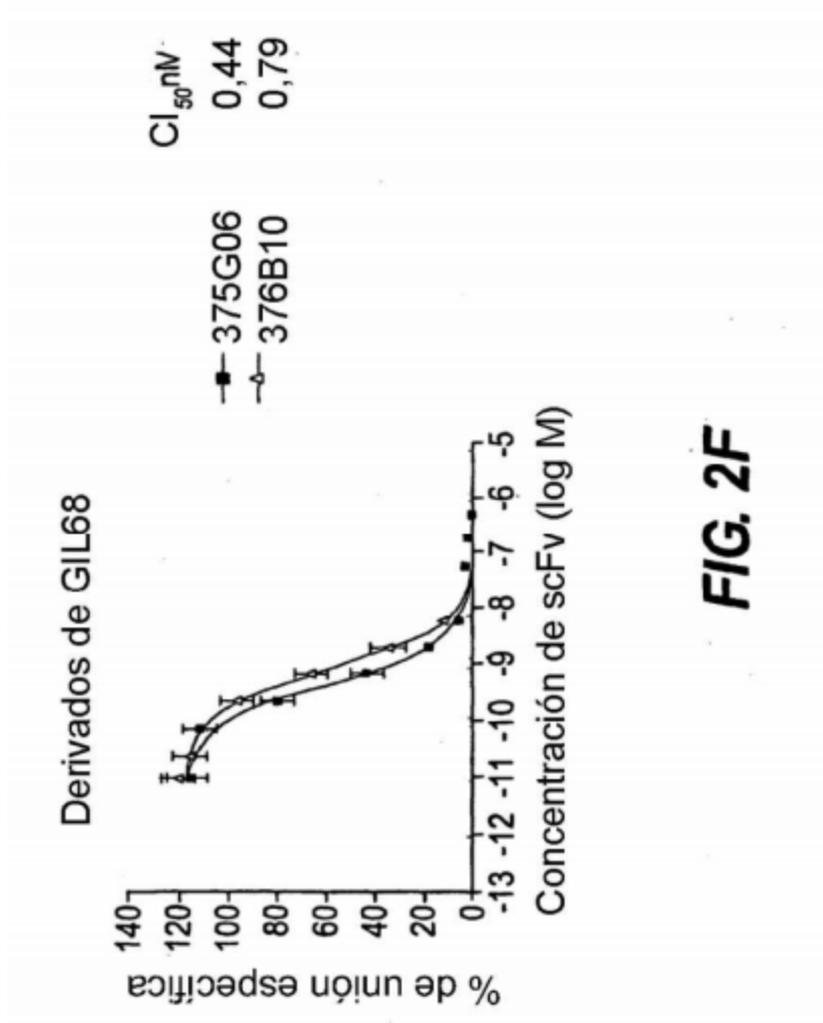
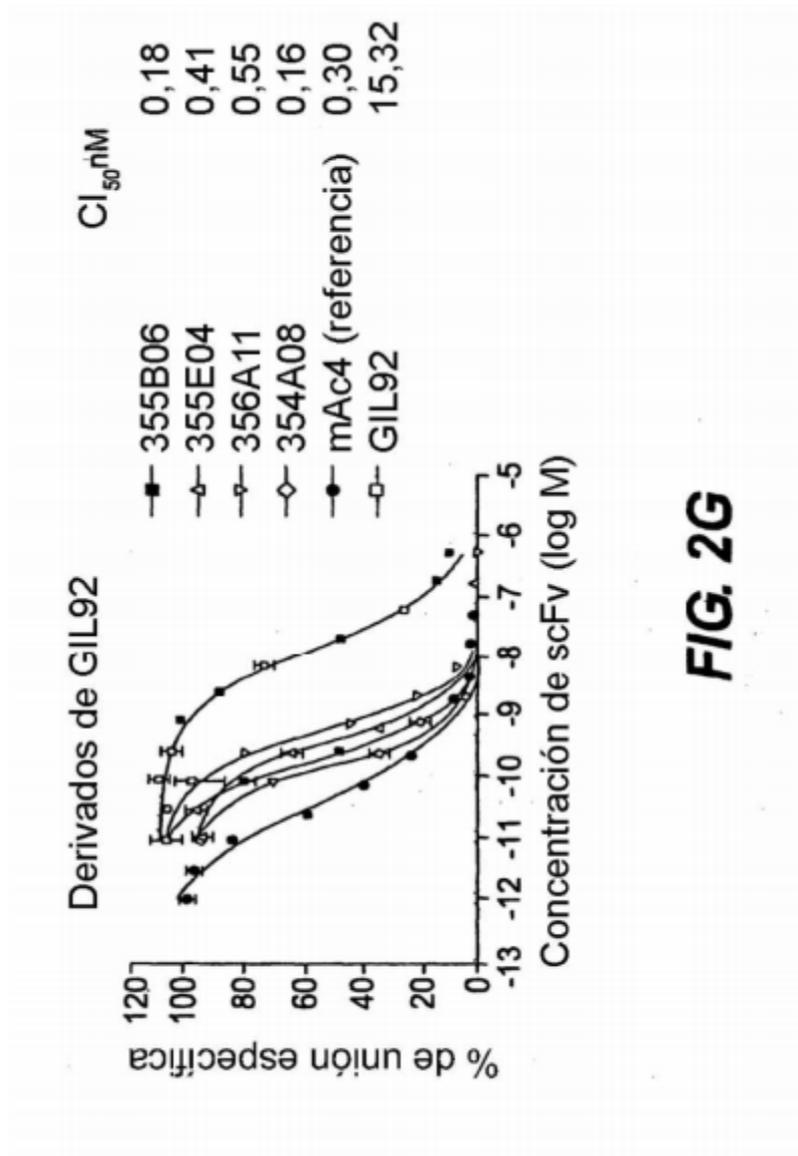


FIG. 2F



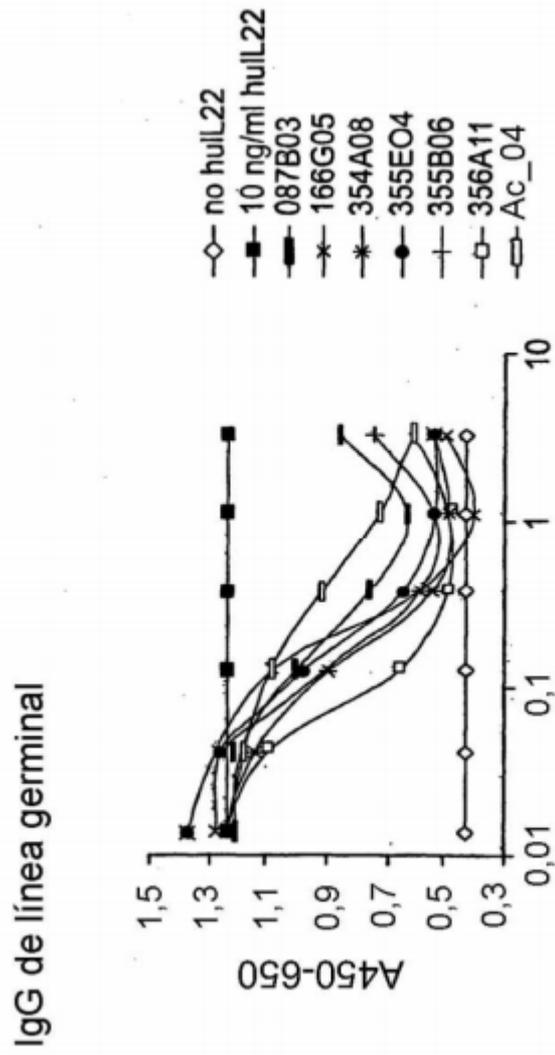


FIG. 3A

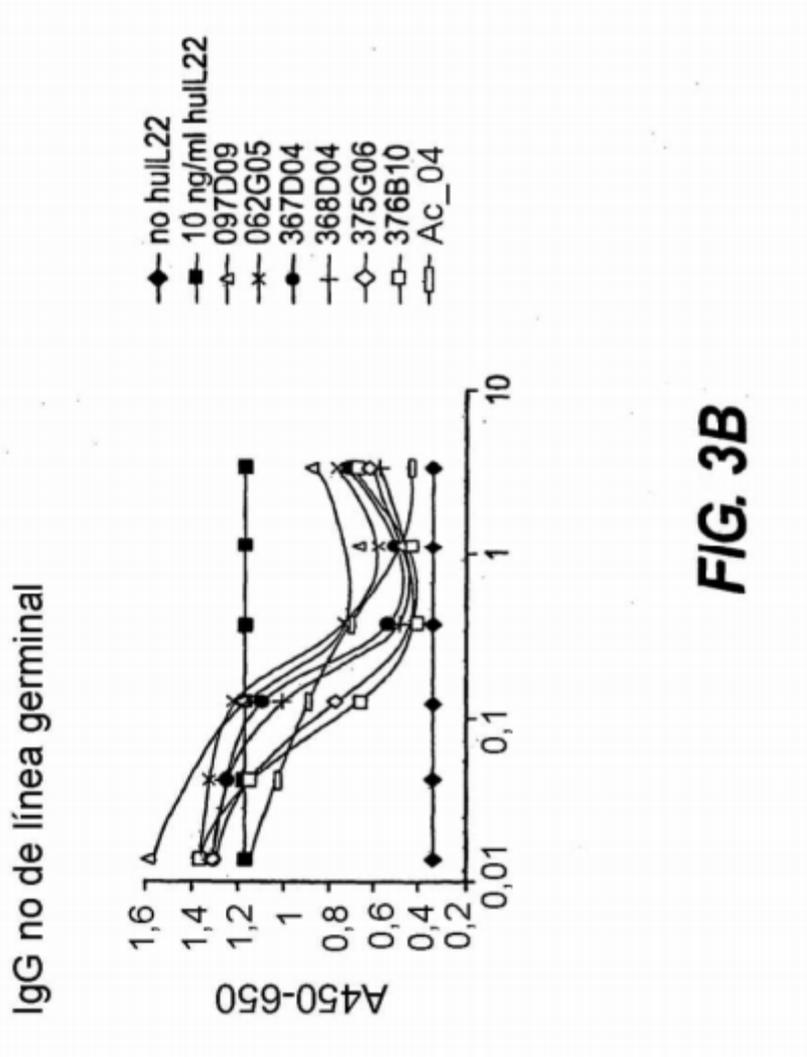


FIG. 3B

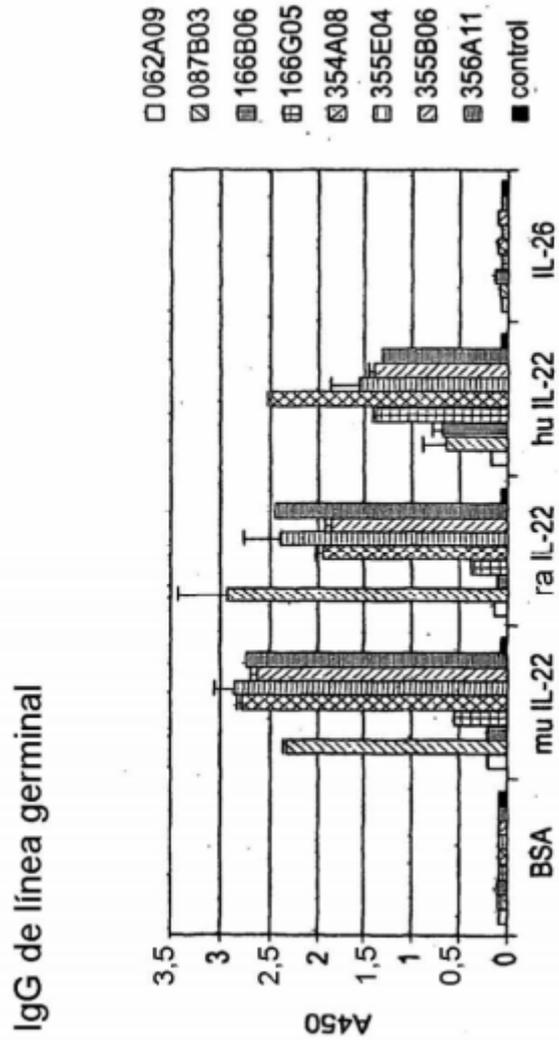


FIG. 4A

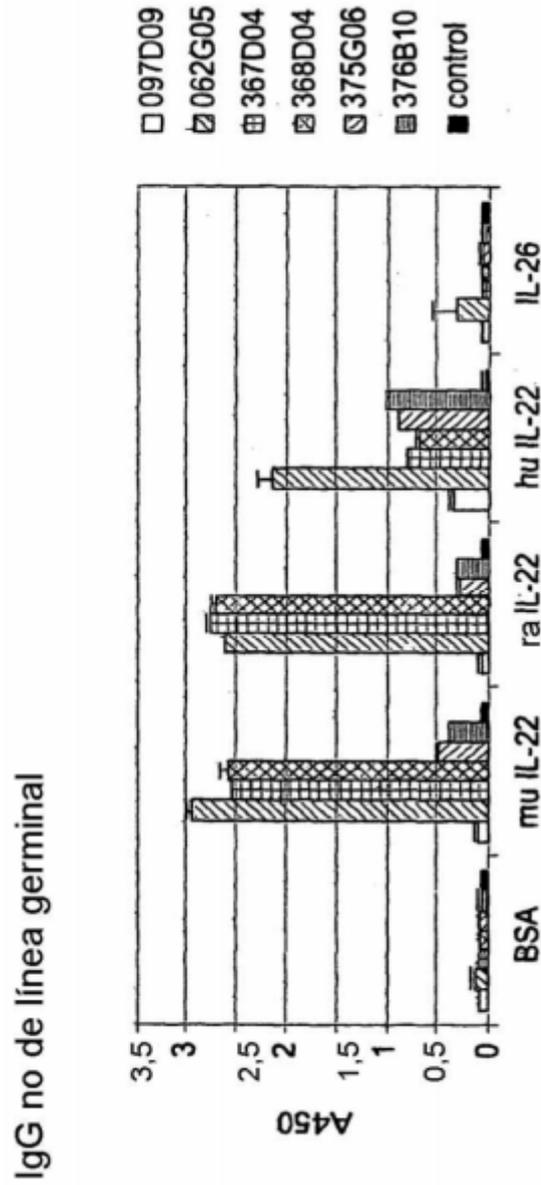


FIG. 4B

SEQ ID NO:1

1 MAALQKSVSS FLMGTLATSC LLLLALLVQG GAAAPISSHC RLDKSNFQQP
 51 YITNRTFMLA KEASLADNNT DVRLIGEKLH HGVSMSERCY LMKQVLNFTL
 101 EEVLFPOQSDR FQPYMQEWPFLARLSNRLST CHIEGDDLHI QRNVQKLDK
 151 TVKKLGESGE IKAIGELDLL FMSLRNACI

SEQ ID NO:2

1 GAATTCGGCC AAAGAGGCCT ACAGGTTCTC CTTCCCCAGT CACCAGTTGC
 51 TCGAGTTAGA ATTGTCGTGA ATGGCCGCCC TGCAGAAATC TGTGAGCTCT
 101 TTCCTTATGG GGACCCCTGGC CACCAGCTGC CTCCTTCTCT TGGCCCTCTT
 151 GGTACAGGGA GGAGCAGCTG CGCCCATCAG CTCCCCTGC AGGCTTGACA
 201 AGTCCAACCT CCAGCAGCCC TATATCACCA ACCGCACCTT CATGCTGGCT
 251 AAGGAGGCTA GCTTGGCTGA TAACAACACA GACGTTCTGC TCATTGGGGA
 301 GAAACTGTTC CACGGAGTCA GTATGAGTGA GCGCTGCTAT CTGATGAAGC
 351 AAGTGCTGAA CTTACCCCTT GAAGAAGTGC TGTTCCTCA ATCTGATAGG
 401 TTCCAGCCTT ATATGCAGGA GGTGGTGCCC TTCCTGGCCA GGCTCAGCAA
 451 CAGGCTAAGC ACATGTCATA TTGAAGGTGA TGACCTGCAT ATCCAGAGGA
 501 ATGTGCAAAA GCTGAAGGAC ACAGTGAAAA AGCTTGGAGA GAGTGGAGAG
 551 ATCAAAGCAA TTGGAGAACT GGATTTGCTG TTTATGTCTC TGAGAAATGC
 601 CTGCATTTGA CCAGAGCAAA GCTGAAAAAT GAATAACTAA CCCCTTTCC
 651 CTGCTAGAAA TAACAATTAG ATGCCCCAAA GCGATTTTTT TTAACCAAAA
 701 GGAAGATGGG AAGCCAACT CCATCATGAT GGGTGGATTC CAAATGAACC
 751 CCTGCGTTAG TTACAAAGGA AACCAATGCC ACTTTTGTTT ATAAGACCAG
 801 AAGGTAGACT TTCTAAGCAT AGATATTTAT TGATAACATT TCATTGTAAC
 851 TGGTGTTCTA TACACAGAAA ACAATTTATT TTTTAAATAA TTGTCTTTTT
 901 CCATAAAAAA GATTACTTTC CATTCTTTA GGGGAAAAAA CCCCTAAATA
 951 GCTTCATGTT TCCATAATCA GTACTTTATA TTTATAAATG TATTTATTAT
 1001 TATTATAAGA CTGCATTTTA TTTATATCAT TTTATTAATA TGGATTTATT
 1051 TATAGAAACA TCATTCGATA TTGCTACTTG AGTGTAAGGC TAATATTGAT
 1101 ATTTATGACA ATAATTATAG AGCTATAACA TGTTTATTTG ACCTCAATAA
 1151 AACTTTGGAT ATCCTAAAAA AAAAAAAAAA AAAGCGGCCG C

FIG. 5

SEQ ID NO:3

MAVLQKSMFSLSMGTLAASCLLLIALWAQEANALPVNTRCKLEVSNFQOPYI
VNRTFMLAKEASLADNNTDVRLIGEKLFRGVS AKDQCYLMKQVLNFTLEDVL
LPQSDRFQPYMQEVVFPFLTKLSNQLSSCHISGDDQNIQKNVRLKETVKKLG
ESGEIKAIGELDLLFMSLRNACV

SEQ ID NO:4

ATGGCTGCCTGCAGAAATCTATGAGTTTTTCCCTTATGGGGACTTTGGC
CGCCAGCTGCCTGCTTCTCATTGCCCTGTGGGCCAGGAGGCAAATGCGC
TGCCCGTCAACACCCGGTGCAAGCTTGAGGTGTCCAACCTCCAGCAGCCG
TACATCGTCAACCGCACCTTTATGCTGGCCAAGGAGGCCAGCCTTGCAGA
TAACAACACAGACGTCCGGCTCATCGGGGAGAACTGTTCCGAGGAGTCA
GTGCTAAAGATCAGTGCTACCTGATGAAGCAGGTGCTCAACTCACCCCTG
GAAGACGTTCTGCTCCCCAGTCAGACAGGTTCCAGCCCTACATGCAGGA
GGTGGTACCTTTCTGACCAAACTCAGCAATCAGCTCAGCTCCTGTCACA
TCAGCGGTGACGACCAGAACATCCAGAAGAATGTCAGAAGGCTGAAGGAG
ACAGTGAAAAAGCTTGGAGAGAGTGGAGAGATCAAGGCGATTGGGGA
GGACCTGCTGTTTATGTCTCTGAGAAATGCTTGCCTCTGA

FIG. 6

GIL01

V_H (SEQ ID NO:5) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:8-10, respectivamente)

E V Q L V E S G G L V T P G G S L R L S C A A S G F T F S
D Y Y M S W I R Q A P G R G L E W V S A I S G S G S T Y Y
A D S V K G R I T I S R D N A K N S L Y L Q M S S L R S E D
T A V Y Y C A R G L W V W D P L D Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:14) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:17-19, respectivamente)

G A G T G C A G T T G T G G A G T C T G G G G A G G C T T G G T C A C C C T G G A G G T C C C T G A G A C T C C C T G T G C A G C C C T T G G A T C A C C T T C A G T G A C T A C A T G A C C T G G A T C C G C C A G G T C C A G G
G A G G G G C T G G A G T G G T C A G C T A T T A G T G T A G T G T G T A C C A C A T A C C A G A C T C C G T G A A G G C C G G A T C A C C A T C T C C A G A G A C A C G C C A A G A A C T C A C T G T A T C T G C A A A T G A
G C A G C C T G A G A T C T G A G G A C A C G G C C G T G T A T T A C T G T G C G A G A G G G C T T T G G G A T C C C T T G A C T A C T G G G C A G A G A A C C C T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:6) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:11-13, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H
W L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F
S G S G S G T D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q Q Y S M
Y P L T F G G G T K L E I K R

V_L (SEQ ID NO:15) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:20-22, respectivamente)

G A C A T C C A G A T G A C C C A G T C T C C T T C C A C C T G T C T G C A T C T A T T G G A G A C A G A G T C A C C A T C A C C T G C C G G C C A G T G A G G G T A T T A T C A C T G G T T G C C T G G T A T C A G C A G A G C C A G G
G A A G C C C T A A A C T C T G A T C T A T A A G G C C T A G T T A G C C A G T G G G C C C A T C A A G G T T C A G C G G C A G T G G A T C T G G G A C A G A T T C A C T C T C A C C A T C A G C A G C C T G C A G C C T G A T G
A T T T T G C A C T A T T A C T G C C A C A T A T A G T A A T T A T C C G T C A C T T T C C G G G A G G A C C A G C T G G A G A T C A A A C G T

FIG. 7

GIL45

V_H (SEQ ID NO:41) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:44-46, respectivamente)

Q M Q L V Q S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S N Y G M Y W V R Q
 A P G K G L E W V A H I W Y D G S N E K Y A D S V K G R M T V S R D N S R N T
 L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E Q H W I T A F D I W G K G T L V T V
 S S

V_H (SEQ ID NO:50) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:53-55, respectivamente)

CAGATCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGAGGGTGGTCCAGCCTGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTACTATGGCATGTACTGGTCCGCCA
 GGCTCCAGGCAGGGCTGGAGTGGTGGACATATTTGGTATGATGGAAGTATGAAAGTATGCAGACTCCGTGAAGGCCGAAATGACCGTCTCCAGAGACAATTCAGGAACA
 CGTTGATTTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACCGGCTGTGTATTACTGTGGCAGAGCAACACTGGATTACTGCTTTTGTATACTGGGCCAAGGCCAACCCTGGTCAACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:42) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:47-49, respectivamente)

Q S V L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S W Y Q
 Q H P G K A P K L M I Y E G S K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S
 G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S T R V F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:51) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:56-58, respectivamente)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCTGCCCTCCGTTCTGGGTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACCTGGAACCCAGCAGTGACGGTTGGTGTATAACTATGTCTCTGGTACCA
 ACAACACCCAGGCAAGCCCCAACTCATGATTTATGAGGGCAGTAAGGGCCCTCAGGGGTTCTANTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCTCCCTGACAATCT
 CTGGCTCCAGGCTGAGGACGAGCTGATTAATTACTGCAGCTCATATACACCAGGACACTCGAGTTTTCGGCCGAGGACCAAGCTGACCGTCTTAGGT

FIG. 7(cont.)

GIL60

V_H (SEQ ID NO:59) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:62-64, respectivamente)

E V Q L V E S G G G V V R P G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N
W V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I
S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G S F
Y Y F G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:68) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:71-73, respectivamente)

GAGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGTGGTACGGCCTGGGGGTCCCTGACACTCCTGTCGAGCCCTCTGGATTCACTTTGACGATTTGGCATGAA
CTGGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGGTGGAGTGGTCTCTGGTGTAAATGGAAATGGTGGTACAGAGAATTGACAGCTCCGTGAAGGCCGATTCACCA
TCTCCAGAGACAACGCCAAGACTCCCTGTATCTGCAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGCACGGCCTGTATTACTGTGCGAGAGGATGGTATAGTGGGAGC
TTCTACTACTTTGGCTACTGGGGCCGAGGAACCCCTGTCACCCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:60) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:65-67, respectivamente)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N E V
S W Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G
N T A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G G T
K V T V L G

V_L (SEQ ID NO:69) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:74-76, respectivamente)

CAGGCTGTGACTCAGCCGTCTCCGTCTGGGTCTGGGTCTCCCTGGACATCACCATTCTGCACTGGAGCCAGCGGTGGTCTTATAACTTTGT
CTCCTGGTACCACAACCCAGGCAACCCCAACTCATATTTATGATCATATAGCCGCCCCCAGGGTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTG
GCAACAGGCCTCCCTGACCACTCTGGGTCCAGGCGGAGGACGAGTCTGATTTACTGCAGCTCATATACAGCACCTTCTCTGTGGTATTGGCGGAGGG
ACCAAGTCAACCCGTCTTAGGT

FIG. 7(cont.)

GIL68

V_H (SEQ ID NO:77) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:80-82, respectivamente)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W V R Q T P G
 Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G W V T M T R D M S N T T A Y M E L P
 R L R D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:86) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:89-91, respectivamente)

GAGTGCAGCTGGTGGGCTGAGGTGAAGAGCCCTGGGGCCCTCAGTGAAGGTCTCTGTAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTTACTGGTGGCAGACACCCCTGGA
 CAAGGTTTGAAGTGGATGGGATCCCTGACACTGGTGGCAAGATACGGCCAGAGTTTCAAGGCTGGGTCAATGACCAGGACATGTCCARCAACCACAGCCTACATGGAGCTGCC
 AGGCTGAGAGACGACACACGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTAACTGGATTTCCTTTGATATCTGGGGCCAGGAAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:78) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:83-85, respectivamente)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q R P G Q A
 P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S R R V E A G D E A D
 F Y C Q V W D S S T D R P P L F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:87) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:92-94, respectivamente)

CAGTCTGTGCTACTAGCCACCCCTCAGTCTAGTGGCCCCAGGAAGACGGCCAGATTACTGTGGGGABACAACCTTCGAATAAAGAGTACTGGTATCAGCAGAGGCCAGCCAGG
 CCCCTGTCTGGTCACTATTATGATTCAGACCCGCECTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTGTGGTCCCGTCCGGTCTGGGAACAGCCACCCCTGACCATCAGCAGGTTGAGGCCGGGGATGAGGC
 CGACTTTTACTGTCAAGTGTGGATAGTACTGATCCGCTGTTCGGGGAGGACCAAGCTGACCCGCTCCTAGGT

FIG. 7(cont.)

GIL92

V_H (SEQ ID NO:95) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:98-100, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y
M H W V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A O K F R G
R V T M T R D T S I N T A Y M E L S R R L G S D D T A V Y Y C A R R E
P E K F D F W G G D N W G R G T M V T V S S

V_H (SEQ ID NO:104) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:107-109, respectivamente)

CAGGTCACAGTGGTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGCTCCGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTA
TATGCACTGGGTCCGACAGCCCTGGACAAGGCTTGAAGTGGGTGGGATGGAATCAACCCATTATACCTGGTGGGCAATCTATGCACAGAAGTTTCGGG
GCAGGGTCACAATGACCAGGACAGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGACTGGGATCTCAGCACACGGCCGTGATATTATTGTCCGAGA
GAACCTGAAAAATTCGATTTTGGGGGGTGACAACCTGGGGCCGGGACARTGGTCACCCCTCCCTCA

V_L (SEQ ID NO:96) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:101-103, respectivamente)

Q A V L T Q P S S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y
G V H W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G
S K S G T S A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D S S L S G
Y V F G T G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:105) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:110-112, respectivamente)

CAGGCTGTGCTACTAGCCGCTCCTCAGTGTCTGGGGCCCGAGGAGGTCACCATCTCCTGCCATGGGAGGAGCTCCAACATCGGGGAGGTTA
TGGTGTACACTGGTACCACAGCTCCAGGAACAGCCCAACTCCTCACTATGTAAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCCGATTCCTG
GCTCCAGTCTGGCACCTCAGCTCCCTGGCCATCACTGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATCTGCTGCTATGACAGCAGGCTGAGT
GGTATGCTTCGGAACTGGGACCAGCTCACCCGTCCTAGGT

FIG. 7 (cont.)

097D09

V_H (SEQ ID NO:113) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:116-118, respectivamente)

E V Q L V E S G G L V T P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y Y M
S W V R Q A P G R G L E W V S A I S G S G S T Y Y A D S V K G R I
T I S R D N A K N S L Y L Q M S S L R S E D T A V Y Y C A R G L W V
W D P L D Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:122) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:125-127, respectivamente)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAGCCCTGGAGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATG
 AGCTGGTCCCGCAGGCTCCAGGAGGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTCCGAGACTCCGTGAAGGGCCGGATC
 ACCAFTCCAGAGACAACGCCAANGAATCACTGTATCTGCAATGACAGCCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCTTTGGGTT
IGGGAICCTCTTGACTACTGGGCGAGAGAACCCCTGGTCACCCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:114) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:119-121, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A
 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F S G S G F G
 T D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q O Y S E F A W T F G G G T
 K L E I K R

V_L (SEQ ID NO:123) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:128-130, respectivamente)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTGTCTGCATCTATTGGAGACAGATCACCATCACCTGCCGGCCAGTGAGGGTATTTATCACTGGTTGGCC
 TGGTATCAGCAGAGCCAGGGAAGCCCTAAACTCTGATCTATAAGGCCCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCATCAAGTTCAGCGGCACTGGATTTGGG
 ACCGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTACTGCCACAAATACAGGAGTCCGCTGGACCCTTCGGCGGAGGGACC
 AAGCTGGAGATCAACGT

FIG. 7(cont.)

062A09

V_H (SEQ ID NO:131) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:134-136, respectivamente)

Q V Q L V E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I
S N V R Q A P G Q G L E W M G W V S A Y T G N T N Y A O K F O G R V
T M T T D T S T S T A Y M E L R G L R S D D T A V Y Y C A R D R G Y
Y D A F D I W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:84) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:143-145, respectivamente)

AGGTGAGCTGGTGGAGTCTGGGCTGAGGTAAGAAGCTGGGCTCAGTGAAGTCTCTCCAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCGATTGGTATCA
GCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTCACTGGATGGATGGTCAAGCTTACCTGGTACACAACTATGCACAGAAGTCCAGGCACAGTCA
CCATGACCACAGACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACTGAGGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATTACTGTGGCAGAGATCGTGGATACT
ATGATGCTTTTGAATATCTGGGCCAAGGCACCTGGTCAACCGTCTCCTCA

L (SEQ ID NO:132) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:137-139, respectivamente)

I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W
Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F S G S G F G T
D F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q O M G E Y N A T I G G G T K
L E I K R

L (SEQ ID NO:141) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:146-148, respectivamente)

ACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCCTGTGCATCTATTGGAGACAGACTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGGTATTTATCATCTGGTTGGCT
GGTATCAGCAGAAAGCCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATAGCCCTTAGTTAGCCAGTGGGCCCCATCAAGTTTCAGCGCAGTGGATTGGGA
CAGATTTCACTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGGCACTTATTCTGCCAACAAATGGSSGAGTACACGCCACCATCGGGGAGGGACCA
AGCTGGAGATCAACGT

FIG. 7(cont.)

062G05

V_H (SEQ ID NO:149) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:152-154, respectivamente)

Q V Q L V E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S
W V R Q A P G Q G L E W M G W I S A Y T G N T N Y A O K F O G R V T M
T T D T S T S T A Y M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R R D R G Y Y D A
F D I W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:158) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:161-163, respectivamente)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCTGAGTGAAGACCTGGGGCCCTCAGTGAAGTCTCCTGCCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTATCAGC
TGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAAGTGGATGGATGGATCAGGGCTTACACTGGTAACACAAACTATGCCACAGAAGTTCAGGGCCAGAGTCCACCATG
ACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACCTGAGGAGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTCCGAGAGATCCTGGATACTAATGATGCT
ITCGATAICTGGGGCCAGGCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:150) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:155-157, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W
Y Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G A P S R F S G S G F G T D
F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C O O M G E W K A A F G G G T K L E
I K R

V_L (SEQ ID NO:159) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:164-166, respectivamente)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCTGCTGCATCTATTGGAGACAGATCACCATCACCTGCCGGCCAGTGGGTATTTATCACTGGTTGGCTGG
TATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATTAAGCCCTCTAGTTAGCCAGTGGGGCCCAATCAAGGTTACAGGGCAGTGGATTTGGGACAGAT
TTCATCTCACCATCAGCAGCCCTGATGATTTTGGCACTTACTGCAACAATGGGGGATGGAGGGGCTTCGGGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGT

FIG. 7(cont.)

087B03

V_H (SEQ ID NO:167) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:170-172, respectivamente)

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D Y G M N
W V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I
S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G A A
W N M G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:176) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:179-181, respectivamente)

GAGTGCAGCTGGTGGATCCGGGGAGGTGGTGGTACGGCCCTGGGGTCCCTGAGACTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTAAGGCATGAAC
TGGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGCTCTGCTGCTAATGGATGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAGGGCCGATTCACCATC
TCCAGACACACCCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAATGACAGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTACTGTGGAGAGGATGGTATAGTGGGGCCCGG
TGGAACATGGGCTACTGGGCGGAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:168) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:173-175, respectivamente)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V
S W Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S S
N T A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G G T
K V T V L L G

V_L (SEQ ID NO:177) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:182-184, respectivamente)

CAGGCTGTGCTCAGCCGTCCTCCGTGTCTGGTCTCCTGGACAGTCGATCCCATCTCCTGCACCTGGAGCCAGCGGTGACGTTGGTCTTATAACTTTGTC
TCTGGTACCAACAACAGCCAGGCANAACCCCAAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGGGCCCTCAGGGGTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTAGC
AACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCCGAGGAGCTGATTAATTACTGCAGTCATATACAAGCACCTTCTGIGGTAATTTGGCGGAGGGACC
AAGGTCACCGTCCCTAGGT

FIG. 7(cont.)

367D04

V_H (SEQ ID NO:185) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:188-190, respectivamente)

E V Q L V E S G G V R P G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
 R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I S R D N
 A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G S P W S L G H W
 G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:194) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:197-199, respectivamente)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGTACGGCTGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGACGATTATGGCATGACTGGGT
 CCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTGTATTTGGAAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGGTGAAGGSCCGATTACCACTCCAGAGACA
 ACGCCANGAACTCCCTGTATCTGCAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTACTGTGGAGAGGATGGTATAGTGGGAGCCCGTGGTGGCTGGGCCAC
 TGGGGCCGAGGAACCTTGGTCAACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:186) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:191-193, respectivamente)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S V T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
 Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
 L T I S R L Q A E D E S D Y Y C S S Y T S R Y T E F G G G T K V T V L G

V_L (SEQ ID NO:195) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:200-202, respectivamente)

CAGGTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGGTCCACCATCTCCTGCACTGGAGCCAGGGTGGTGGCTTATAACTTTGTCTCCTG
 GTACCAACAACACCCAGGCAAAACCCCAACTCATATTTATGATGTCAATAAGCCGCCCTCAGGGGTTCTATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCCACACGGCCT
 CCCTGACCACTCTAGGCTCCAGGGCCGAGGACGAGTCTGATTTACTCGAGCTCATATACATCGAGGTACACGACCGAGTTTGGCCGAGGACCAAGGTACCCGCTCCTAGGT

FIG. 7(cont.)

368D04

V_H (SEQ ID NO:203) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:206-208, respectivamente)

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D Y G M N W
 V R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R D Y A A S V K G R F T I S R
 D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R G W Y S G A A W N M
G Y W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:212) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:215-217, respectivamente)

GAGTGCAGCTGGTGGACTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCCTGGGGTCCCTGAGACTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGGCATGAAC TG
 GGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTGGGTAAATGGAAATGGTGTACAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAGGGCCGATTACCCATCTCCA
 GAGACAGCCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAATGAAACAGTCTGAGAGCCGAGGACAGGCCCTTGTATTACTGTCCGAGAGGATGGTATAGTGGGGCCCGTGGAA C
ATGGGCTACTGGGGCCGAGGAACCCCTGGTCACCCGTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:204) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:209-211, respectivamente)

Q A V L T Q P S S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S
 W Y Q Q H P G K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T
 A S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C A S L V S D F S V V F G G G T K V T
 V L G

V_L (SEQ ID NO:213) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:218-220, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTAGCCGTCCTCGTGTCTGGTCCCTGGACAGTCGATCACATCTCTCCACTGGAGCCACGGTGCCTTAACTTTGCTC
 CTGGTACCACACACCCAGGCAACCCCAACTATAATTTATGANGTCAATAAGGGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAAGTCTGGCAACA
 CGGCTCCCTGACCATCTCTGGCTCAGGGGGAGGACGTCIGATTAATTAATGAGTCCCTCCCTGGTCCGACTCTCTGGGAGGACCAAGTCCACCTCTAGGT

FIG. 7(cont.)

166B06

V_H (SEQ ID NO:221) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:224-226, respectivamente)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W
 V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G W V T M T R
 D M S N T T A Y M E L P R L R D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I
 W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:230) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:233-235, respectivamente)

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTGTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCTCAGTGAAGTCTCTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACCTG
 GGTGGACAGACCCCTGGACAAGGTTGAGTGGATGGGTCAAGCTGACACTGGTGGCACAGATAGCCGAGAGTTTCAGGGCTGGGTACACATGACCA
 GGGACATGTCCACACACAGCCTACATGGAGCTGCCAGGCTGAGAGACGACACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTAACTGGATTTGATCCTTTTGAT
 ATCTGGGGCCAGGGAAACCCTGGTCAACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:222) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:227-229, respectivamente)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G N N F R N K R V H W Y Q
 Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L
 T I S R V E A G D E A D F Y C Q V W D L F N D N G V F G G T K L T V L
 G

V_L (SEQ ID NO:231) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:236-238, respectivamente)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGAAGACGGCCACGATTACCTGTGGGGAAACAACACTTTCGAAATAAAGAGTACTGGTATCA
 GCAGAGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATATGACTCAGACGGCCCTCAGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGTCCCGCTCTGGGAACACGGCCACCC
 TGACCATCAGCAGGTCGAGGCCGGGNTGAGCCGACCTTTACTGTGAGGTGTGGGATCTCTTCAACGACACAGCGGGTGTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGGT

FIG. 7(cont.)

166G05

V_H (SEQ ID NO:239) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:242-244, respectivamente)
 E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W V
 R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F O G W V T M T R D M
 S N T T A Y M E L P R L R D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q
 G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:248) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:251-253, respectivamente)
 GAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGTCCAGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACCTGGGT
 GCGACAGACCCCTGGACAAAGGTTTGTGGATGGGATGGGTCAACCTGACCTGGTGGCACAAGATACGGCGAGAAGTTTCAGGGTGGGTTCACAAATGACCAGGGACA
 TGTCCAACACACAGCCTACATGGAGCTGCCAGGCTGAGAGACGACGACGGCCGTATATTACTGTCCAGAGATCTACTGGATTGATCCCTTTTGATATCTGGGGC
 CAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:240) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:245-247, respectivamente)
 Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q
 R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S S R S G N T A T L T I
 S R V E A G D E A D F Y C Q V W D F L T D S G S F G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:249) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:254-256, respectivamente)
 CAGTCTGTGCTACTCAGCCACCCTCAGTCTCAGTGGCCCCAGGAAGACGGCCACAATACCTGTGGGGGAAACA&CTTCGAAATAAAGAGTACACTGGTATCAGCA
 GAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGTGTCATCTAATATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTCAGCGATTCTCTGGCTCCCGCTCTGGAAACACGGCCACCCTGACCA
 TCAGCAGGTCGAGGCCGGGATGAGCCGACTTTACTGTCAGTGTGGGATTCCTCACCGACTCGGGTCTGGGGGAGGGACCAAGCTGACCCCTCTAGGT

FIG. 7(cont.)

375G06

V_H (SEQ ID NO:257) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:260-262, respectivamente)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H W
 V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F O G W V T M T R
 D M S N T T A Y M E L P R L R D D D T A V Y Y C A R D L T G Y D Y Y D R
 W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:266) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:269-271, respectivamente)

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCIGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATCACTG
 GGTCCGACAGACCCCTGGACAAGGTTTGAGTGGATGGGATGGTCAACCTGACACTGGTGGCAAGAATACCCGCAGAGTTTCAGGGCTGGTCAACAATGACCA
 GGGACATGTCCAACACCCACAGCTACATGGAGCTGCCAGGCTGAGAGACGACACGGCCGTAATTAATTACTGTGGAGAGATCTAACTGGATACGACTACTACGGAC
 CCGTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:258) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:263-265, respectivamente)

Q S V L T Q P P S M S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y Q
 Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L
 T I S R V E A G D E A D F Y C Q V W D F L A D E A M F G G G T K L T V L

V_L (SEQ ID NO:267) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:272-274, respectivamente)

CAGTCTGTGACTCAGCCGCCCTCAATGTCACTGGCCCAAGACGGCCACGATTACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGTACACTGGTATCA
 GCAGAGCCAGGCCCTGTCTGTGTCATCTAATATGATTCAGACCCGGCCCTCAGGGATCCCTGACGGATTTCTGTGGTCCCGCTTGGGAACACGGCCACCC
 TGACCATCAGAGGTCGAGCCGGGATGAGCCGACTTTACTGTAGGTGGGATTTCTGCGCGAGGGGATGTTCCGGGGAGGACCAAGCTGACCGTCTAGGT

FIG. 7(cont.)

376B10

V_H (SEQ ID NO:275) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:278-280, respectivamente)

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C Q A S G Y T F S D Y Y I H
W V R Q T P G Q G F E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F Q G W V T M
T R D M S N T T A Y M E L P G L R D D T A V Y Y C A R D L T G Y D Q
Y T A W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:284) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:287-289, respectivamente)

GAGGTGAGTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGCTCAGTGAAGTCTCTGTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATCA
CTGGTGGCAGACCCAGGACAAGGTTTGAGTGGATGGATGGTCAACCTGACACTGGTGGCAGGATACGGCGAGAGTTTCAGGGCTGGGTACAA
TGACCAGGGACATGCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGCCCGGCTGAGAGACGACACGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTAACTGGGTACGAC
CAGTACACGGCTGGGCGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:276) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:281-283, respectivamente)

Q S V L T Q P P S V S V A P G K T A T I T C G G N N F R N K R V H W Y
Q Q R P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A
T L T I S R V E A G D E A D F Y C S T F D P F T D R P L F G G G T K L
T V L G

V_L (SEQ ID NO:285) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:290-292, respectivamente)

CAGTCTGTGACTCAGCCACCTCAGTGTCAAGTGGCCCCAGGAAGACGGCCACGATPACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGTACTGGTA
TCAGCAGAGCCAGGCCCTGTCCCTGGTCACTATTAAAGATCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGTCCCGCTCTGGGAACACGG
CCACCTGACCATCAGCAGGGTCCAGGCCGGGATGAGCCCGACTTTTACTGTAGCACCTCGACCCCTCAGCTGATCGTCCGGTGTCCGGGGAGGACCAAG
CTGACCCCTCTTAGGT

FIG. 7(cont.)

354A08

V_H (SEQ ID NO:293) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:296-298, respectivamente)

QVQLVQSGAEKPKGASVKVSKASGYFTFDYMHVNRQAPGQGLEWVGMINPYTGGAFLAOKFRGRVTMRDTSINTAYMELSRGSDDTAVYYCAREPEREGGSIG
QVWGRGTMVTVSS

V_H (SEQ ID NO:302) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:305-307, respectivamente)

CAGGTCAGTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGCCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGCACTG
GGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAAGTGGGATGGATCAACCCITATACTGTGGCCGCAITCTATGCACAGAGTTCGGGGCAGGGTCACAATGACCA
GGGACAGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTAAGCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGGGAGAGAACCCTGAAAAGATTCCGGCGACTCCACG
GGGCAGGCTGGGGCCGGGACATGGTCACCGTCTCGAGT

V_L (SEQ ID NO:294) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:299-301, respectivamente)

QAVLTQPSVSGAPRQRTISCTGSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYNSNRPSCVDPRESGSKSGLASLAITGLQAEDEADYCYHNDKEOSGYVFGTGLTVLSA

V_L (SEQ ID NO:303) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:308-310, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCTCAGTGTCTGGGGCCCAAGGCAGAGGGTCAACATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGGTGTACA
CTGGTACCACAGCTTCCAGGACAGCCCCAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCTGACCCGATTCCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT
CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTACCACCTGGGACAGGAGCAGAGTGGTATGICTTCGGAACTGGGACCCCPG
CTCACCGTTTTAAGTGGC

FIG. 7(cont.)

355B06

V_H (SEQ ID NO:311) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:314-316, respectivamente)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSQCQASGYTFDYYMHWRVQAPQGLEWVGMINPYTGSFAFYAOKERGRAIMTRNTSINTAYNELSRLLGSDDTAVYYCAREPEKEFGES
SGQLNGRGTWVTISS

V_H (SEQ ID NO:320) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:323-325, respectivamente)

GAAGTGCACTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGT CAGGCTTCTGGATACACCTTCACCCACTACTATATGCCACT
GGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGTGGGIGGATCAACCCCTATATACTGGTAGCCATICTATGCCACAGAACTTTCGGGGCAGGGCCACAATGCAC
CAGGAACACGTCCTCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTTTGTGGCAGAGAACCTGAAABAATTCGGGGGAGTCC
AGCGGCCAGTGTGGGGCCGGGACAAATGGTCACCAATCTCGAGT

V_L (SEQ ID NO:312) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:317-319, respectivamente)

QAVLTPSSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGPGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYDSDNRSGVDRFSGSKGTSASLAITGLQAEDEADYYCOQSYDSGLSGYVFGTGTQLVLSA

V_L (SEQ ID NO:321) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:326-328, respectivamente)

CAGGCTGTGCTCAGCCGTCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGTCACCATCTCCTGCACITGGGAGCAGCTCCACATCCGGGCCAGGTTATGGTGTAC
ACTGGTACCAACAGCTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGCTGACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGAFTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCAC
CTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGCCGAGGATGAGGCTGATTTACTGCCAGTCCATGACAGCGGCCCTGAGTGGTATGCTCTCGGAACTGGGACC
CAGCTCACCGTTTTAAGTGGC

FIG. 7(cont.)

355E04

V_H (SEQ ID NO:329) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:332-334, respectivamente)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYMHWRQAPGQGLEWVGHINPYTGGAFAKQGRVTRDTSINTAYMELSRGSDDTAVYYCAREPEKEFDSFN
AEIWRGRTMVTISS

V_H (SEQ ID NO:338) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:341-343, respectivamente)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAAAGCCCTGGGCCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCCACTACTATAIIGCACTG
GGTGCACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGATGGATCACCCTTACTGGTGGCCATTCATGSCACAGAGTTTCAGGGCAGGGTCACAAATGACCA
GGGACAGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTATTATTGTCGCGAGAGAACCTGAAAATAATTCGACTCGCCGAAAC
GCCGAGATCTGGGGCCGGGACAATGGTCACCATCTCGAGT

V_L (SEQ ID NO:330) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:335-337, respectivamente)

QAVLTQPSVSGAPQQRVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRESVDFRFSKSKTSASLAITGLQAEDEADYYCOSYDSSLGGYVFGTGLTLVLSA

V_L (SEQ ID NO:339) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:344-346, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCCACCATCTCCTGCACCTGGGAGCAGCTCAACATCGGGGCAGGTTATGGTGTACA
CTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTACAGCAATGGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAGTCTGGCACCT
CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTCAGGATGAGGCTGATTTATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCCCTGAGTGGTTATGTCCTTCGGAAACCCGGGACCCAG
CTCACCGTTTAAAGTGGC

FIG. 7(cont.)

356A11

V_H (SEQ ID NO:347) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:350-352, respectivamente)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF^{TNY}YMHVWRQPGQLEWVGNIPYTGSAFYAOKERGRVTMTRDTSINTAYMELSRIGSDDTAVYYCAREPE
KEDSDSDYVWGRGTMVTVSG

V_H (SEQ ID NO:356) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:359-361, respectivamente)

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGAGAGCCCTGGGCCCTCAGTGAAGGTCCTCGAAGGCTTCGGATACACCTTCACCAACTACTATAT
GCACCTGGGTGGACAGCCCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGTGGGATGGATCAACCTTATACCTGGTAGCGCATTCATGCCACAGAACTTCGGGGCAGGG
TTACAATGACAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGACGAGACTGGGATCTGACGACACGGCCCGTGATATTGTGGAGAGAAACCTGAA
AAATTCGACTCCGACCGACTCCGACGCTCTGGGGCCCGGGACAATGGTCACCGTCTCGGGT

V_L (SEQ ID NO:348) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:353-355, respectivamente)

QAVLT^{PP}SVSARQ^RV^IIS^CIG^{SS}NI^GAG^YGV^HW^QLPG^TAP^KLI^IY^GDS^{SR}SE^{VP}DR^{FS}GKSTSA^{SI}AI^TGL^QAE^DEAD^YY^QSY^DNI^{SL}SG^YFG^TGL^{IV}LSA

V_L (SEQ ID NO:357) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:362-364, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCGAGGGCAGAGGTCACCA^FCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCACA^{CAT}CGGGGCAGGTTATGG
TG^TACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAACTCATCTATGGTGACAGCAGTCCGGCCICAGGGFTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCA
AGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTCAGGATGAGGCTGATTATTACTCCAGTCCCTA^{RG}ACA^CAGCC^TGAGCGGTTATGTC
TTCGGAACTGGGACCCAGCTCACCGTTTAAAGTGGC

FIG. 7(cont.)

GIL01

V_H (SEQ ID NO:365) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:368-370, respectivamente)

Q V Q L V E S G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S D Y Y M S W I R Q
 A P G K G L E W V S A I S G S G S T Y Y A D S V K G R I T I S R D N A K N S
 L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G L W V W D P L D Y W G R G T L V T V
 S S

V_H (SEQ ID NO:374) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:377-379, respectivamente)

CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGAGGTCCTGAGACTCTCCCTGTCAGCCTTCACCTTCAGTACTACATGAGCTGGATCCGCCA
 GGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGGACACTCCGTAAGGGCCGATCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACT
 CACTGTATCTGCAATGACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGGGCTTTGGGATCCCTTTGACTACTGGGGCAGAGGAAACCCTGGTACCCGCTCTTCA

V_L (SEQ ID NO:366) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:371-373, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y Q Q K
 P G K A P K L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L
 Q P D D F A T Y Y C O Y S N Y P L T F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:375) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:380-382, respectivamente)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCTGCTGCACTCTGTGGAGACAGATCACCATCCTCCGGGCCAGTGGGTAATTACTAGTGGCTGGTATCAGAGAA
 GCCAGGHAAGCCCTAAACTCCTGATCTATAGGCCCTTAGTGTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGTTCAGGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGAGCC
 TGCAGCCTGATGATTTTGGCAACTTATTACTGCCAACAAATAGTAATTTATCCGCTCACTTCGGCGGAGGGACCCRAGGTGGAGATCAACCGT

FIG. 8

GILL16

V_H (SEQ ID NO:383) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:386-388, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S W V
 R Q A P G Q G L E W M G W I S A Y T G N T N Y A O K F O G R V T M T T D T
 S T S T A Y M E L R S L R S D T A V Y Y C A R D R G Y Y D A F D I W G Q
 G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:392) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:395-397, respectivamente)

CAGGTGCGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGTTCTGGTTACACCTTTACCAAGTTAIGGTATCAGCTGGGT
 GCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGACTGGATGGATGGATCAGGCTTACACTGGTACACAAACTATGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCCACAGACA
 CATCCAGGACACAGCCTACATGGAAGTGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGATCGTGGATACATATGATGCTTTTGATATCTGGGGC
 CAAGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:384) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:389-391, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y Q
 Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G T E F T L T
 I S S L Q P D D F A T Y Y C O O Y S N Y P L T F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:393) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:398-400, respectivamente)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACCCCTGCTGCATCTGTTGGAGACAGATCACCATCACCTGCGGGCCAGTGAAGGTTATTTATACATGGTGGCCTGGTATCA
 GCAGAGCCAGGGAAGCCCTAACTCCTGATCTATAAGCCCTAGTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGTTCAGCCGACGTGGATCTGGACAGATTCACCTCA
 CCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTGCAACTTATTACTGCCAACATATAGTAAATATCCGCTCACTTTCGGCGGAGGCCAACAGGTGGAGATCAACCGT

FIG. 8(cont.)

GIL45

V_H (SEQ ID NO:401) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:404-406, respectivamente)

Q M Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S N Y G M
Y W V R Q A P G K G L E W V A H I W Y D G S N E K Y A D S V K G R M
T V S R D N S K N T L L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A T E O H W
I T A F D I W G K G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:410) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:413-415, respectivamente)

CAGATGCAGCTGGTGGAGGCGGTCCAGCTGGAGGTCCTGAGACTTCCTGTGGAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCAT
 GTACTGGTCCGCCAGGCTCCAGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGACATAATTGGTATGAGGAAATGAAGAATGACACTCCGTGAAGGGCCGAA
 TGACCGTCTCCAGAGACAATCCAAAGAACACGTTGTATTGGCAAATGAACAGCCTGAGAGCGGAGGACACGGCTGTATTACTGTGGACAGAGCAACAC
TGGATTACTGCTTTTGGATATCTGGGCAAGGAACCTGTCCACCTCTCCCTCA

V_L (SEQ ID NO:402) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:407-409, respectivamente)

Q S A L T Q Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y
V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y E G S K R P S G V S N R F S G S K
S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S T R V F G
 G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:411) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:416-418, respectivamente)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCCTCCGTGTGGTCTGGAGTGCATCACCATCTCTGCATGGAAACCAGCAGCAGTGGTGGTTAATACTA
TGCTCTGTTACCAACAACCCAGGCAAGCCCACTCATGATTTATGAGGGCAGTAAGCCGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCA
AGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGACAGGCTGATTACTACTGCACTCATATACACCAGGAGCAGCTCGAGTTTC
 GCGGGAGGACCAAGCTGACCCGCTCCTAGGT

FIG. 8(cont.)

GIL60

V_H (SEQ ID NO:419) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:422-424, respectivamente)

E V Q L V E S G G G V R P G G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
 R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I S R D N
 A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y H C A R G W Y S G S F Y Y F G Y W
 G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:428) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:431-433, respectivamente)

GAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGGGAGGTGGTACGGCCCTGGGGGTCCTGTGACGCTCTGGATTCACCTTTCAGATATGGCATGAACCTGGTC
 CGCCAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTGTAAATGGATGGTGCAGAGATTATGCAGCTCCGTGAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAC
 GCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAARTGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACAGGCCCTTGTATCATCTGTCCGAGAGGATGGTATAGTGGGAGCTTCTACTACTTGGCTACTGG
 GCGCCAGGAACCCTGGTCAACCCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:420) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:425-427, respectivamente)

Q A A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
 Y Q Q H P G K A P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
 L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:429) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:434-436, respectivamente)

CAGGTGGCTGACTCAGCCGGCTCCGTGTCTGGTCTCCTGGCAGTCACCATCTCTGCACGTGAGCCAGGGTGACCTGGTGGTATATAACTTTGCTCTCTGG
 TACCACACACCCAGGCAAGCCCCAACTCATAATTATGATGTCANFARCGGCCCTCAGGGTTTCAATCCGTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACACGGCCCTCC
 CTGACCATCTCTGGGCTCAGGGCCGAGGACGAGGCTGATATTACTGCAGCTCATATACAGCACCTTCTCTGTGGTATTTGGCCGAGGGACCAAGCTGACCGTCCCTAGGT

FIG. 8(cont.)

GILL68

V_H (SEQ ID NO:437) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:440-442, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S D Y Y I H W V R Q
 A P G Q G L E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G R V T M T R D M S I S T
A Y M E L S R L R S D D T A V Y C A R D L T G F E D P F D I W G Q G T L V T V
 S S

V_H (SEQ ID NO:446) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:449-451, respectivamente)

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGRAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGCTCCTGTAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATATTCACTGGGTGGGACA
 GGCCCTGGACAAAGGTTGGAGTGGATGGATGGGTCAACCCTGACACTGGTGGCAAGATACCGGCAAGATTTCAGGGCCGGGTCACAATGACCAGGACATGTCCATCTCCA
CAGCCTACATGGAGCTGTCCAGGCTGAGRAGCGACGACACGGCCGTATTACTGTGCGAGAGATCTRACTGGATTGTCTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:438) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:443-445, respectivamente)

S S V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q K P
 G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S R V E
A G D E A D Y Y C Q V W D S S T D R P L F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:447) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:452-454, respectivamente)

TCGTCTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCACTGGCCCCAGGAAGACGGCCGATTACCTGTGGGGAACAACCTTCGAATAAAGAGTACACTGGTATCAGCAGAAGCC
 AGGCCAGCCCTGTCTGTATCTATATGATTCAGACCGCCCTCAGGGATCCCTGACGGATTCTGTGGTCCCGCTCTGGAAACAGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCCG
AGGCCGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAAGTGTGGGATAGTACTGATCGTCCCTGTTCGGGGAGGGACCAAGCTGACCCGCTTAGGT

FIG. 8(cont.)

GIL92

V_H (SEQ ID NO:455) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:458-460, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y M H W V R
 Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A O K F R G R V T M T R D T S I
 S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E K F D F W G G D N W G R G
 T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:464) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:467-469, respectivamente)

CAGGTGACGTGGTGCAGTCTGGGCTCAGGTGAGAGCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTCCCGACTACTATATGCCACTGGGTGG
 ACAGCCCTGGACAAGGCTTGAAGTGGATCAACCTTATACTGGTGGCCATCTATGCAAGAATTCGGGGCAGGTCACAAATGACACGGGACACGTCCA
 TCAGCACAGCTACATGGAGCTGACGAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTATTATTGTGGGAGAGAACCTGAAAATTCGATTTTGGGGGTGACAACCTGGGGCCGG
 GGGCAATTGGTCACCGTCTCCICA

V_L (SEQ ID NO:456) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:461-463, respectivamente)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H W Y
 Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S S G S K S G T S A S L A
 I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D S S L S G Y V F F G G G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:465) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:470-472, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCCAGGCGAGGGTCAACCTCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTATGGTGTACACTGGTA
 CCAACAGCTCCAGGAACAGCCCCCAACTCCTCATGTTATGGTAAACAGCAATCGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
 CCATCCTGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCCCTGAGTGGTATGCTTCCGAGGTGGACCCAGCTCACCGTCCCTAGGT

FIG. 8(cont.)

062A09

V_H (SEQ ID NO:473) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:476-478, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S W
 V R Q A P G Q G L E W M G W V S A Y T G N T N Y A O K F O G R V T M T T
 D T S T S T A Y M E L R S L R S D D T A V Y Y C A R D R G Y Y D A F D I
 W G Q G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:482) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:485-487, respectivamente)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCTCTCGCAAGGCTCTGGTTACACCTTTACCAAGTTATGGTATCAGCTG
 GGTCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGGCTTACACTGGTACACAAACTATGCACAGAAGTTCCAGGCGAGATCACCATGACCA
 CAGACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACCTGAGAGCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTCCGAGAGATCGTGGATACTATGATGCTTTTGAT
 AITCGGGCCCAAGCACCCCTGGTCCCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:474) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:479-481, respectivamente)

D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y
 Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L A S G V P S R F S G S G T E F T
 L T I S S L Q P P D F A T Y Y C Q O M G E Y N A T F G G G T K V E I K R

V_L (SEQ ID NO:483) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:488-490, respectivamente)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCACCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGATCACCATCACCTGCGGGCCAGTGGGTAATTTATCACTGGTGGCCCTGGTA
 TCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTAATCTCTGATCTATAAGGCCCTAGTTAGCCAGTGGGTCCCACTCAGGTTACGGCCAGTGA TCTGGGACAGAGTTCA
 CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAATGGGCGAGTACAAGCCACTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGT

FIG. 8(cont.)

087B03

V_H (SEQ ID NO:491) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:494-496, respectivamente)

E V Q L V E S G G V V R P G S L R L S C A A S G F T F D D Y G M N W V
 R Q A P G K G L E W V S G V N W N G G T R R D Y A A S V K G R F T I S R D N
 A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y H C A R G W Y S G A A W N M G Y W
 G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:500) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:503-505, respectivamente)

GAGGTGAGCTGTGGAGAGCGGGGAGGTGTGTPACGGCTGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATATGGCATGAACCTGGGTC
 CGCCAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTAAATTGGAATGGTGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAC
 GCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAATGCAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCCTGTATCACTGTCCGAGAGGATGGTATAGTGGGGCCGGTGGAAACATGGGCTACTGG
 GCGCGAGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:492) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:497-499, respectivamente)

Q A A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W
 Y Q Q H P G K A P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S
 L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F F G G T K L T V I G

V_L (SEQ ID NO:501) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:506-508, respectivamente)

CAGGCTGGCTGACTCAGCCGGCCTCCGTGTCTGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACCTGGAGCCAGCGGTGACGTGGTGGCTTATAACTTTGTCTCCTGG
 TACCACAACACCCAGGCAAGCCCCCAACTCAATAATTATGATGTCATPAAGGGCCCTCAGGGGTTTCTAAATCGCTTCTCTGGCTCCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCC
 CTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCCGAGGACCGAGGCTGATTATTACTGCAGTCATATACAAGCACCTTCTCTGTGATTTGGGGAGGACCACAGCTGACCGTCTCTAGGT

FIG. 8(cont.)

166B06

V_H (SEQ ID NO:509) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:512-514, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S D Y Y I H W V
 R Q A P G Q G L E W M G W V N P D T G G T R Y A Q K F O G R V T M T R D M
 S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q
 G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:518) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:521-523, respectivamente)

CAGGTCAGTGGTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCCTCTGTAAGGCTTCTGGATACACCTCAGCGATTACTATATTCACCTGGGT
 GCGACAGGCCCTGGACAAGGTTGGAGTGGATGGGTCAACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTCAACAATGACCAGGGACA
 TGTCCATCTCCACAGCTACATGGAGCTGTCCAGGCTGAGAAGCCGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATCTAAGTGGATTGATCCCTTTTGATATCTGGGGC
 CAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:510) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:515-517, respectivamente)

S S V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N N F R N K V H W Y Q Q K
 P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S
 R V E A G D E A D Y Y C O V W D L F N D N G V F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:519) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:524-526, respectivamente)

TCCTCTGTGCTCAGCCACCTCAGTGTCAGTGCCCCAGGAAGACGGCCCGCATTTACCTGTGGGGAAAACAACCTTCGAAATATAAAGAGTACACTGGTATCAGCA
 GAAGCCAGGCCCTGTCTGTCATCTATTATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTGTGGCTCCCGCTCTGGGAACACGGCCACCCCTGACCA
 TCAGAGGGTCGAGGCCGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAAGTGTGGGATCTCTCAACGACAACGGCGTGTTCGGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGGT

FIG. 8(cont.)

166G05

V_H (SEQ ID NO:527) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:530-532, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F S D Y Y I H W V R
 Q A P G Q G L E W M G W V N P D T G G T R Y A O K F O G R V T M T R D M S I
 S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D L T G F D P F D I W G Q G T L
 V T V S S

V_H (SEQ ID NO:536) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:539-541, respectivamente)

CAGGTCAGCTGGTGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGTAAGGCTCTGGATACACCTTCAGCGATFACTATATCACTGGGTGCG
 ACAGGCCCTGGACAGGGTTGGAGTGGATGGGTCAACCTGACACTGGTGGCAAGATACGGGCGAAGTTTCAGGGCGGGTCCACAATGACCCAGGACATGTCCA
 TCTCCACAGCCTACATGGAGCTGTCCAGGCTGAGAAGCGGACGACACGGCCGTATATTACTGTGGAGAGATCTAACTGGATTTGATCTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACC
 CTGGTCACCCGTCTCTCA

V_L (SEQ ID NO:528) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:533-535, respectivamente)

S S V L T Q P P S V S V A P G K T A R I T C G G N N F R N K R V H W Y Q Q K
 P G Q A P V L V I Y Y D S D R P S G I P E R F S G S R S G N T A T L T I S R
 V E A G D E A D Y Y C Q V W D F L T D S G S F G G G T K L T V L G

V_L (SEQ ID NO:537) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:542-544, respectivamente)

TCGTCTGTGCTCAGCCACCCTCAGTGTGCCCCAGGAARGCCGCCGATTACTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGATACACTGGTATCAGCAGAA
 GCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCA
 GGTTCAGGCCGGGATGAGCCGACTATTACTGTCCAGGTGGGATTTCCTCACCGACTCGGGTCTGTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCCTAGGT-

FIG. 8(cont.)

354A08

V_H (SEQ ID NO:545) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:548-550, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y M H W V R
 Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A Q K F R G R V T M T R D T S I
 S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E R F G D S T G O V W G R G
 T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:554) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:557-559, respectivamente)

CAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGCACTGGGTGCG
 ACAGGCCCTGGACAAGGCTGAGTGGTGGATGGATCAACCCCTTATACTGGTGGGCAATTCATGCAAGAAGTTCGGGGCAGGTCACAATGACCCAGGACACGTCCA
 TCAGCACGCCCTACATGGAGCTGACGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATATTATTGGCGAGAACCTGAAGAATTCGGGCACTCCACGGGGCAGGCTCGGGCCCGG
 GGGACATTGGTCACCCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:546) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:551-553, respectivamente)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S N J G A G Y G V H W Y
 Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G S K S G T S A S L A
 I T G L Q A E D E A D Y Y C Y H W D K E Q S G Y V F F G G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:555) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:560-562, respectivamente)

CAGGCTGTGCTCAAGCCCGTCAAGTGTCTGGGGCCCAAGGCAAGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGAGGTTATGGTGTACACTGGTA
 CCACAGCTCCAGGAACAGCCCCCAACTCCTCATCTATGGTACAGCAATCGGCCCAAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
 CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCTACCCTGGGACAGGACAGAGTGGTATGTCTTCGGAGGTGGACCCAGCTCACCCGCTCCTAGGT

FIG. 8(cont.)

355B06

V_H (SEQ ID NO:563) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:566-568, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T D Y Y M H W V
 R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G S A F Y A O K F R G R V T M T R D T
 S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R E P E K F G E S S G O L W
 G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:572) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:575-577, respectivamente)

CAGGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGARGAAGCCCTGGGCTCAGTGAAGGCTCTCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCCCGACTACTATATGCACCTGGGTG
 CGACAGCCCTGGACAGGGCTGAGTGGTGGATGGATCAACCTTATACTGGTAGCGCTTCTATGCCACAGAGTTTCGGGGCAGGGTCCACAAATGACCCAGGGACAG
 TCCATCAGCACAGCCCTACATGGAGCTGAGCAGACTGAGATCTGCACGACAGCCCGGTGTATTATTGTGCGGAGAGAACCTGAAAATTCGGCGAGTCCAGCGGCCAGTTGTGG
 GGCCGGGGACATTGGTCCACCTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:564) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:569-571, respectivamente)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H W
 Y Q Q L P G T A P K L L I Y G D S N R P S G V P D R F S G S K S G T S A S
 L A I T G L Q A E D E A D Y C Q S Y D S G L S G Y V F G G T Q L T V L
 G

V_L (SEQ ID NO:573) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:578-580, respectivamente)

CAGGCTGTGCTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCCAGGGTCACCATCTCTGCACCTGGGAGCAGCTCCACATCGGGGAGGTTATGGTGTACTG
 TACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAACTCTCATCTATGGTGAAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATCTCTGGCTCCAAGTGTGGCACCTCAGCCTCC
 CTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGCTGATTTACTGCCAGTCTATGACAGGGCCCTGATGTTATGTTCTCGGAGGTGGACCCAGCTCACCCGTCTTAGGT

FIG. 8(cont.)

355E04

V_H (SEQ ID NO:581) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:584-586, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T H Y Y
M H W V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G G A F Y A Q K F O G
R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R R L R S D D T A V Y Y C A R E
P E K F D S P N A E I W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:590) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:593-595, respectivamente)

C A G G T G C A G C T G G T C A G T C T G G G C T G A G T G A A G A G C C T G G G C C T C A G T A A G G T C C T G C A A G G C T T C T G G A T A C A C C T T C A C C C A C T A C T A T
A T G C A C T G G G T G C A C A G G C C C T G G A C A A G G C T T G A G T G G G A T G G A T G G A T C A C C T T A T A C T G G T G G C C A T T C T A T G C A C A G A G T T T C A G G G C
A G G G T C A C A A T G A C C A G G G A C G T C C A T C A G C A C A G C C T A C A T G G A G C T G A G A C T G A G A T C T G A C G A C A C G G C C G T G T A T T A T T G T G C G A G A G A A
C C T G A A A A T T C G A C T C G C G A A C G C C G A G A T C T G G G G C C G G G G A C A T T G G T C A C C G T C T C C T C A

V_L (SEQ ID NO:582) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:587-589, respectivamente)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y
G V H W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G
S K S G T S A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D S S L S G
Y V F G G G T Q L T V L G

V_L (SEQ ID NO:591) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:596-598, respectivamente)

C A G G C T G T G A C T C A G C C C C G T C A G T G T T G G G C C C C C A G G G C A G G G T C A C C A T C T C C T G C A C T G G A G C A G C T C C A C A T C G G G G C A G G T A T
G G T G T A C A C T G G T A C C A A C A G G T T C C A G G A A C A G C C C C A A C T C C T C A T C T A T G G T A A C A G C A A T C G G C C C T C A G G G T C C C T G A C C G A T T C T C T G G C
T C C A A G T C G G C A C C T C A G C C T C C C T G G C C A T C A C T G G C T C C A G G T G A G G T G A T T A T T A C T G C C A G T C C T A T G A C A G C A G C C G T G A G T G G T
T A T G T C T C G G A G G T G G G A C C C A G C T C A C C G T C T A G G T

FIG. 8(cont.)

356A11

V_H (SEQ ID NO:599) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:602-604, respectivamente)

Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y Y M H W
V R Q A P G Q G L E W V G W I N P Y T G S A F Y A Q K F R G R V T M T R
D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R R E P E K F D S D D S
D V W G R G T L V T V S S

V_H (SEQ ID NO:608) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:611-613, respectivamente)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCCTGGGGCCCTCAGTGAAGTCTCTCCGAAAGCTTCCTGCAAGGCTTCGGATACACCTTCACCACTACTATATGCACTGG
GTCCGACAGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGATGGATCAACCCCTATATACTGGTAGCCATCTATGCCACAGAGTTTCGGGGCCAGGGTCACAATGACCCAGG
GACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTCCGAGAGAACCTGAAAAATTCGACTCCCGACGACTCC
GAGGTCGGGGCCGGGACATTGGTCACCGTCTCCTCA

V_L (SEQ ID NO:600) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:605-607, respectivamente)

Q A V L T Q P P S V S G A P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V H
W Y Q Q L P G T A P K L L I Y G D S N R P S G V P D R F S G S K S G T S
A S L A I T G L Q A E D E A D Y Y C Q S Y D N S L S G Y V F G G T Q L
T V L G

V_L (SEQ ID NO:609) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:614-616, respectivamente)

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTCTGGGGCCCGAGGGTCACCATCTCCTGCACCTGGGAGCAGCTCCACATCGGGCCAGGTTATGGTGTACAC
TGGTACCACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAACTCCTCATCTATGGTGACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCCGATTCCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCA
GCCTCCCTGGCCATCAGTGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCACAGCTCCTGATGACAAACCCCTGAGGGTATGCTTCGGAGGTGGACCCAGCTCACCGTCTTAGGT

FIG. 8(cont.)

368D04

V_H (SEQ ID NO:617) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:620-622, respectivamente)

EVOLVEGGG VVRPGSLRL SCAASGFTFD DYGMWVROA PGKLEWVSG

VNMNGGTRDY AASVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMSLRRAED TALYHCARGW

YSGAANNMGY WGRGTLVTVS S

V_H (SEQ ID NO:626) con H1, H2, y H3 subrayado (SEQ ID NO:629-631, respectivamente)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGGCAGGCGGTGGTGAACCCAGGCGGAGACTGAGCTGGCCGCCAGGGCTTACCTTCGACGACTACGGCATGAA
CTGGGTGAGGCAGGCCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGTGTCCGGGTGAACCTGGACCGGSCACCCAGAGACTACGCCCCCTCTGTGAAGGCAGATTACACCA
TCAGCCGGGACAACGCCAAGAACAACAGCCTGTACTGCAGATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACACCCGCCCTGTACCACTGCCGCCAGAGGCTGGTACAGCGGAGCC
GCCTGGAACATGGGCTACTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGACCGTGTCCAGC

V_L (SEQ ID NO:618) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:623-625, respectivamente)

QAALTPASV SGSPGOSITI SCTGASGDVG AYNEVSWYQQ HPGKAPKLLII

YDWNKRPSGV SNRESGKSG NFASLTISGL QAEDEADYYC ASLIVSDFSVY

FGGGTKLTVL

V_L (SEQ ID NO:627) con L1, L2, y L3 subrayado (SEQ ID NO:632-634, respectivamente)

CAGCCGCCCTGACCCAGCCCGCAGCGGTCTGGCAGCCAGGCGCAGAGCATCACCATCAGCTGCACCGGGCGGAGGGCGGATGTGGGGGCTACAACCTTCGT
STCCTGGTATCAGCAGCACCCCGCAGGCCCCCAAGCTGATCATCTAGACCTGAACAAGAGACCCAGCGCGGTGTCCAACAGATTACGGGCAGCAAGAGCG
GCAACACCCCGCAGCCTGACCATCAGCGGACTGCAGGCCCGAGGACCGGCGGACTACTGCGCCAGCCCTGGTGTCCGACTTCAGCGTGGTGTGGCGGAGGCC
ACCAAGCTGACCGTGTCTG

FIG. 8(cont.)

GIL01

SEQ ID NO:7

E V Q L V E S G G R R C G S G T Y L K
 S D Y M S W I R R C G S G T I S S L E I
Y A D S V K G V Y G G R V L I S L E I
 S E D T A V Y G S G T I S S L E I
 V S S G G G S G T I S S L E I
 S A S I G D R V L I S S L E I
 G K A P K L I S S L E I
 D F T L T I S S L E I
 G G T K L E I

SEQ ID NO:16

GAAGTCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCACGCCCTGGAGGGT
 CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTA
CATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA
GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGGATCACCATCTCCAGAGACAAAGCCCAAGAACTCACTGTATCTGCA
 AATGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA
GGGCTTTGGGTTGGGATCCTTTGACTACTGGGGCAGAGGAAACCTTGG
 TCACCGTCTTTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGG
 TGGCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCA
 TCTATTGGAGACAGATCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATT
ATCACITGGTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAGCCCTAAACT
 CCTGATCTATAAGGCCCTTAGTTAGCCAGTGGGGCCCATCAAGGTT
 AGCGGCAGTGGATCTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC
 AGCCTGATGATTTGCAACTTATTACTGCAACAATATAGTAAATTATCC
GCTCACTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGGAGATCAAAACGTGGCGCGCA

FIG. 9

GIL16

SEQ ID NO:25

Q V Q L V E S W Y Y G S G A R R V Q A E V K K P G G A S S E W K V G V S C K A S G Y T F
 T S Y G I S F Q G V R C A R V T M P G Q G L T S T W M S T A Y M E A A Y T G N T
 N Y A Q K F Q Y Y G S G R C A R V T M P G Q G L T S T W M S T A Y M E A A Y T G N T
 S D T A V Y Y G S G R C A R V T M P G Q G L T S T W M S T A Y M E A A Y T G N T
 V S S G G G S G R C A R V T M P G Q G L T S T W M S T A Y M E A A Y T G N T
 S A S I G D R V T I T C R A S E G I Y H W L A W Y Q Q S G S G T L P
 G K A P K L I Y K Q P D D F A T Y Y C Q R F S S N Y P L T F
 D F T L T I S S L K R A A
 G G G T K L E I K R A A

SEQ ID NO:34

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTACCAGTTATGGTA
 TCAGCTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATGG
 ATCAGCGCTTACACTGGTAAACAACTATGCACAGAAAGTCCAGGGCAG
 AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACCTGA
 GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGGAGAGATCGT
 GGATACTAIGATGCTTTGATATCTGGGGCCAAAGCCACCCCTGGTCACCGT
 CTCCTCAGGTGGAGCGGTTCAAGCGGAGGTGGCAGCGGGGTGGCGGAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCATCTATTGGA
 GACAGATCACCATCACCTGCCGGCCAGTGAGGGTATTATCACCTGGTT
 GGCCCTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATA
 AGGCCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAAGGTTACAGCGGCAATGGA
 TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
 TGCAACTTATTACTGCCAACAATATAGTAATTATCCGCTCACITTCGGCG
 GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAACGTGGGGCGGCA

FIG. 9(cont.)

GIL45

SEQ ID NO:43

Q M Q L V Q S G G Q A V P G V V Q P G R S L R L S C A S G F T F S
 N Y G M Y W V R Q A P S R D N S R D I T A F D I W T Q P W Y Q S G N E K Y
 A D S V K G R M T E O H W I T A F D I W T Q P W Y Q S G N E K Y
 T A V Y Y C A G S G G G G S Q S V L T Q P W Y Q S G N E K Y
 G G S G A G S G G G G S Q S V L T Q P W Y Q S G N E K Y
 S I T I S C T G T S S D V G G Y N Y V S G S K S T R S T R S T R S T R S
 K L M I Y E G S K R P S G V S N R R F S G S K S T R S T R S T R S T R S
 I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T T R S T R S T R S T R S T R S
 L T V L G A A H

SEQ ID NO:52

CAGATCAGCTGGTGCAGTCTGGGGAGGGCTGGTCCAGCCTGGGAGGT
 CCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGG
 CATGTACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCA
 CATATTGGTAIGATGGAAGTAATGAAAAGTATGCAGACTCCGTGAAGG
 GCCGAATGACCGTCCAGAGACAATCCAGGAACACGTTGTATTGCA
 AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGGACA
 GAGCAACACTGGATTACTGCTTTGATATCTGGGGCAAGCCACCTGG
 TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGCGGTTCAGGGCCAGGTGGCAGCGGGCGG
 TGGCGGATCCGAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTCTGGGTCT
 CCTGGACAGTCGATACCACTCTGCACTGGAAACCAAGTACGTTG
 GTGGTTATAACTATGCTCTGCTGGTACCAACAACCCAGGCAAGCCCC
 CAAACTCATGATTTATGAGGSCAGTAAGCGGCCCTCAGGGTTTCTAAT
 CGCTTCTCTGGTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTGACAAATCTCTG
 GGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGACGTCATATACAAC
 CAGGAGCACTCGAGTTTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTCTAGGT
 CCGGCGGCA

FIG. 9(cont.)

GIL60

SEQ ID NO:61

E V Q L V E S G G G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D Y
 D Y G M N W V R F R G Q A P G K G L E W S L V S C N G A A S G G T R A E D
A A S V K G T A L Y Y C A R G G T I S R F S Y S L Y L Q M N S L R A E D
 S G G G S G G G S G G G S G G G S A Q A V L T Q P S S V S V S G S
 P G Q S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W Y Q Q S H P G
 K T P K L I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A
 S L T I S G L Q A E D E S D Y Y C S S T S F S V V F G G
 G T K V T V L G A A

SEQ ID NO:70

GAGGTGAGCTGGTGGAGTCCGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGT
 CCTGAGACTCTCCTGTGAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGG
 CATGAAGTGGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGGTGGAGTGGTCTCT
 GGTGTTAATGGGAATGGTGGTACCAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGG
 GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
 AATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGA
GGATGGTATAGTGGAGCTTCTACTTGGCTACTGGGCCGAGGAA
 CCTGGTCAACCGTCTCGAGTGGAGGGGGGTTCAGCGGAGGTGGCTC
 TGGCGTGGCGGAAGTGCACAGGTGTGTGACTCAGCCGCTCCCGTG
 TCTGGTCTCCTGGACAGTCCATCACCATCTCCTGCACTGGAGCCAGCG
GTGACGTTGGTGTATAAATTTGCTCTCTGGTACCAACAACACCCAGG
 CAAAACCCCAAACTCATAATTTATGATGTCATAAAGCGCCCTCAGGG
 GTTCTAATCGCTTCTGTGGTCCAAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGA
 CCATCTTGGCTCCAGGCCGAGGACGAGTGTATTACTGCAGCTC
 ATATACAAGCACCTTCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGGTCAAC
 GTCCCTAGGTGGGCC

FIG. 9(cont.)

GIL68

SEQ ID NO:79

E V Q L V Q S G A E V K K P G A S M Y Q P P P A S G G T F Y A Q
 Y Y I H W V R Q T P R D M S N T I W T Q Q R T A G W T A V S D
K F O G W V T M T R D P F D I L T Q Q R T V A V S G G T R Y A Q
 Y Y C A R D L T G F S A Q S V L T Q Q R T A G W T A V S D
 G G G S G G G S A Q S V L T Q Q R T A G W T A V S D
T C G G N F R N K R V H W Y Q Q R T A G W T A V S D
D R P S G I P E R F S S T D R R P L
 A D F Y C Q V W D S S T D R R P L

SEQ ID NO:88

GAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTCTCCTGT CAGGCTTCGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGTGGACAGACCCCTGGACAAGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTC AACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCAGAAAGTTTCAGGGCTG
 GGTACCATGACCAGGACATGCCAACACCCACAGCTACATGGAGCTGC
 CCAGGCTGAGACGACGACCGCCGTATTTACTGTCCGAGATCTA
 ACTGGAATTGATCCCTTTGATACTGGGGCCAGGAAACCCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGGCGGTT CAGGGGAGGTGGCTCTGGCGTGGCGGAA
 GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGA
 AAGACGGCCACGATTACCTGTGGGGAACAACCTTCGAAATBAAGACT
 ACATGGTATCAGCAGAGCCAGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
 TCTGGGAACACGGCCACCTGACCATCAGCAGGTCGAGCCGGGATGA
 GGCCGACTTTTACTGT CAGGTGGGATAGTAGTACTGATCGTCCGCTGT
 TCGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCTAGGTGGGGCCGCA

FIG. 9(cont.)

GIL92

SEQ ID NO:97

Q V Q L V R Q S G A E V K L E P W G A S V I S R L G S C K A S G Y T F T D Y Y
M H W V R Q A P G Q G L T A E M E L S W L S R T V S S G D T A F Y A Q K F R G
R V T M T R D T S I N T W G R G T M V V T A V Y Y C A R E
P E K F D F W G G D N Q P S S V S G G T I S C T G S S N
G G S A Q A V L T Q Q P S S V S G T A P K L L I Y G N S N R P S S G V P
I G A G Y G V H W Y Q Q S A S L A I E D E A D Y Y C Q S Y D
D R F S G S K S G T S A S L A I E D E A D Y Y C Q S Y D
S S L S G Y V F G T G T S A S L A I E D E A D Y Y C Q S Y D

SEQ ID NO:106

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTCGAAGGCTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATA
TGCACCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAAGGGTGGATGG
ATCAACCTTATCTGGTGGGCAATCTATGCCACAGAAGTTCCGGGGCAG
GGTACCAATGACCAGGGACACGTCCTCAACACACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGATATATGTCGGAGGAACT
GAAAAATTCGATTTTGGGGGGTGCACAACTGGGCCCCGGGACAATGGT
CACCGTCTCGAGTGGAGGGCCGTTCAAGCCGAGGTGGCTCTGGCCGTTG
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGCC
CCAGGGCAGAGGGTACCATCTCTGCACTGGGAGCAGCTCCACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACTGGTACCAACAGCTTCAGGAACAGCCCCCA
AATCCTCATCTATGGTACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTATGCTTCGGAAC TGGGACCCAGCTCACCGTTTTAAGTGG
CCCCGA

FIG. 9(cont.)

097D09

SEQ ID NO:115

EVQLVESGGGLVTPGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWVRQAPGRGLEWVSAIS
GSGSTYYADSVKGRITISRDNAKNSLYLQMSLSRSEDTAVYYCARGLWVWD
 PLDYWGRGTLVTVSSGGGGGGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRVITIT
CRASEGIYHWLAWYQQKPKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSGSGFGTDFTLT
ISLQPDDFATYYCQQYSEFAMTFGGGTKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:124

GAGGTGAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAGCCCTGGAGGGT
 CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTA
CATGAGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA
GCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGGATCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA
 AATGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCCGAGA
 GGGCTTTGGGTTGGGATCCTTTGACTACTGGGGCAGAGGAACCCCTGG
 TCACCGTCTTTCAGGTGGGGCCGTTTCAGCCGAGGTGCCAGCGGCGG
 TGGCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCACCCCTGTCTGCA
 TCTATTGGAGACAGATCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATTT
ATCACTGGTTGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTTAAACT
 CCTGATCTATAAGCCCTTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCCATCAAGGTTT
 AGCGGCAGTGGATTTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC
 AGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAAATACAGCGAGTTGCG
CTGGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACTGGCGGCCCGCA
 CAT

FIG. 9(cont.)

062A09

SEQ ID NO:133

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVROAPGQGLEWMGWV
 SAYTGNTRYAOKFOGRVTMTTDTSTAYMELRLRSDDTAVYYCARDRGY
YDAYDIWGQGLVTVSSGGGGGGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRV
 TITCRASEGIYHWLAWYQQKPKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSSGSGFGTD
 FTLTISSLQPDDFATYYCOOMGEYNATIGGGTKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:142

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGCCTGGGGCCCTC
 AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTCTGGTTACACCTTTACAGTATGGTA
TCAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAGCGCTTACACTGGTAACACAACTATGCACAGAAAGTCCAGGGCAG
 AGTCACCATGACCCACAGACACATCCACGAGCACAGCCACATGGAACCTGA
 GGGCCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTAATTAATGTCGGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTATGATATCTGGGGCCAAAGCACCCCTGGTCAACCGT
 CTCCTCAGGTGGAGCGGTTACAGCGGAGGTGGCAGCGGGCGGTGGCGGAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTAATTTGGA
 GACAGAGTCACCATCACCTGCCGGCCAGTGAGGTAATTTATCACIGGTT
GGCCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATA
 AGGCCCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAAGETTCAGGGCAGTGGGA
 TTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGACGCTGATGATTT
 TGCAACTTATTACTGCCAAACAATGGGGGAGTACAAGCCACCACATCGGGC
 GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACCTGGCGGGCCGACAT

FIG. 9(cont.)

062G05

SEQ ID NO:151

QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFYSYGISWVRQAPGQGLEWNGWI
SAYTGNINYAOKFOGRVMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDRGY
YDAFDIWGQGTLVTVSSGGGGGGGGSDIQMTQSPSTLSASIGDRV
TITCRASEGIYHWLAWYQQPKAPKLLIYKASSLASGAPSRFSCSGFGTD
FTLTISSLQPDDFATYYCOOMGEWKAFFGGGKLEIKRAAAH

SEQ ID NO:160

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCCTCCAGGCTTCGTGTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGG
ATCAGCGCTTACACTGGTAACACAACACTATGCACAGAAAGTCCAGGGCCAG
AGTCACCATGACCCACAGACACATCCACGAGCAGCCACATGGAATGA
GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTTCGATACTGGGGCCAAAGGCCACCCCTGGTCAACCGT
CTCCTCAGGTGGGGGGGTTACGGCGGAGGTGGCAAGCGGGGTGGCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCACCCCTGTTCGCATCTATTGGA
GACAGAGTCAACATCACCTGCCGGGCCAGTGGGGTATTTATCACATGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGCCCCATCAGGTTTCAGCGGCAGTGGG
TTTGGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATGGGGGAGTGGAAAGGGCCCTTCGGGGC
GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAACGTGGCGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

087B03

SEQ ID NO:169

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWRQAPCKGLEWVSGV
NWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGWYS
GAAWMGYNGRGTLVTVSSGGGGGGGSAQAVALTQPSSVSGSPGQ
 SITISCTGASGDVGAYNFVSWYQHPKTPKLIIDVVKRPSGVSNRFSGS
 KSSNTASLTIISGLQAEDES~~DY~~YCSSYTFSVFGGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:178

CGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGTGTGGTACGGCC~~TGGGGGGTCCCTG~~
 AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGGCATGAACCTGGG
 TCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCTGGTGTAAATGGAAATGG
TGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC
 AACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGG
 CCTTGATTACTGTGGAGAGGATGGTATAGTGGGCCCGGTGAACATGGGCTA
CTGGGGCCGAGAACCCTGGTCA~~CCG~~CTCGAGTGGAGCGGGGTTCAGCGGGA
 GGTGGCTTGGCGGTGGCGGAAGTCCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCG
 TGTCTGGGTCTCCITGGACAGTCGATCACCAATCTCCTGCCTGGAGCCAGCGGIGA
CGTTGGTGTATAAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAACCCCC
 AACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGTTTCTAATCGCTTCT
 CTGGCTCCAAGCTAGCAACACGGCCTCCCTGACCAATCTCTGGGCTCCAGGCCGA
 GGACGAGTCTGATTAATTACTGCAGCTCATATAACAGCACCTTCTCTGTGGTATTT
 GCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCCCTAGGTGCGGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

367D04

SEQ ID NO:187

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDYGNINWVRQAPKGLEWVSG
 VNWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGW
YSGSPWSLGHWGRGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSSGGGS
 GGGGSAQAVLTQPSVSGSPGQSVTISCTGASGDVGAYNEFSWYQQHPGK
 TPKLIIYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SRLQAEDES DYCCSSYT
SRYTTEFGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:196

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGT
 CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGG
 CATGAACTGGTCCGCCAAGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCT
GGTGTAAATTGGAAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGG
GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
 AATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTA TACTGTGCGAGA
 GGATGGTATAGTGGGAGCCCGTGGTCGCTGGCCACTGGGGCCGAGGAA
 CCCTGGTCAACCGTCTCGAGTGGAGGGCGGGTTCAGGCGGAGGTGGCTC
 TGGCGGTAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTAGCGGAGGTGGCTTAGCGGA
 GGTGGCTTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGT
 CCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGGTCAACCATCTCCTGCACITGG
AGCCAGCGGTGACGTGGTGTATAA ACTTTGTCTCCTGGTACCAACAA
 CACCCAGGCAAAACCCCAACTCATAATTTATGATGTCAATAAGCGGC
 CCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGC
 CTCCCTGACCATCTCTAGGCTCCAGGCCGAGGACGAGTCTGATTATTAC
 TGCAGCTCATATACATCGAGGTACACGACCGAGTTTGGCGGAGGGACCA
 AGGTCACCGTCTTAGTGGGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

368D04

SEQ ID NO:205

EVQLVESGGGVWRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPGKGLEWVSG
VNWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYCARGW
YSGAANMGYWRGTLVTVSSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
AQAVLTQPSVSGSPGQSIITISCTGASGDVGAYNEVSWYQQHPGKTPKLI
IYDVNKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDESDYYCASLVSDFSV
VFGGGTKVTVLGAAAH

SEQ ID NO:214

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACCGATTATGG
CATGAAC TGGGTCGCCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCT
GGTGTAA TTGGAATGGTGGTACCAGAGATTA TGCAGCCTCCGTGAAGG
GCCGATTCAACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCA
AATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTA TACTGTGGGAGA
GGATGGTATAGTGGGGCCCGTGGAAACATGGGCTACTGGGGCCGAGGAA
CCCTGGTCACCGTC TCGAGTGGAGGGGGGGGTTCAGGCGGAGGTGGCTC
TGGTGGTAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAGGTGGCTGTGGCGGT
GGCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCTCCTCCGTGTCTGGGT
CCCTGGACAGTCGATCACCATCTCTGCAC TGGAGCCAGGGGTGACGT
TGGTGTATAA ACTTTGTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCCAAAACC
CCCAACTCATAA TTATGATGTCATAAAGGGCCCTCAGGGGTTTCTA
ATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTC
TGGGCTCCAGGCCGAGGACGAGTCTGATTA TACTGCGCCTCCCTCGTC
TCCGACTTCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGGTCACCGTCTCTAG
GTGCGGCCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

166B06

SEQ ID NO:223

EVQLVDSGAEVKKPGASVKVSQAASGYTFSDYIHWVROTPGQGFEMMWV
 NPDTGGTRIAOKFOGWMTRDMSNTTAYMELPRLRDDDTAVYYCARDLIG
 FDPFDIWGQGLVTVSSGGSSGGGGSSAQS¹VLTPPSVSVAPGKTA
 TITCGGNFRNKR²VHWYQ³RPQAPV⁴VIYDSDRPSGIPERFSGRS⁵GN
 ATLTI⁶SRVEAGDEADFYCOVWDLFNDNGVFGGGTKLTVLGA⁷AH

SEQ ID NO:232

GAAGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTCTCCTGTCAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
 TTCACTGGGTGGACAGACCCCTGGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGATGG
 GTCAA¹CCCTGACACTGGTGGCCACAAGATACCGCCAGAGTTTCAGGGGCTG
 GGTCA²CAATGACCAGGGACATGTCCAACACCCACAGCCTACATGGAGCTGC
 CCAGGCTGAGAGACGACGACACGGCCGTATATTACTGTGGAGAGATCTA
 ACTGGATTIGATCC³TTTIGATATCTGGGGCCAGGAA⁴CCCTGGTCACCGT
 CTCGAGTGGAGGGCCAGTT⁵CAGGTGGAGTGGCTCTGGCCGTGGCCGAA
 GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGT⁶CAGTGGCCCCAGGA
 AAGACGGCCACGATTA⁷CCGTGGGGAAACA⁸ACTTTCGAAATAAAGAGT
 ACACTGGTATCAGCAGAGCCAGCCAGCCCTGTCTCCTGGTCATCTATT
 ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCCG
 TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGTCGAGGCCGGGGATGA
 GGCCGACTTTTACTGT⁹CAGGTGTGGGATCTCTTCAACGACAACGGCGGTGT
 TCGCGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGGTGCGGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

166G05

SEQ ID NO:241

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSQASGYTFSDYIHWVRQTPGQGFEMMGVY
NPDTGGTRYAOKFOGVTMTRDMSNTTAYMELPRLRDDDDTAVYCARDLTG
FDPFDIWGQGLVTVSSGGGGGGGGGSAQSVLTQPPSVSVAPGKTA
TITCGGNFRNKRHVHYYQORPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFSGRSRSGNT
ATLTISRVEAGDEADFYQVWDFLTDSGSFGGGTKLTVLGAHAH

SEQ ID NO:250

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGTCTCCTGTCAAGCTTCTGGATACACCTTCAAGGATTAATA
TTCACTGGTGGACAGACCCCTGGACAAGGTTTGTAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCAACACCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCAGGCTGAGAGACGACGACCGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGATTTGATCCTTTGTATCTGGGGCCAGGAACCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGGCGGTTTCAGGGGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCAAGTGGCCCAAGGA
AAGCGGCCACAATTACCTGTGGGGGAACAACCTTCGAAATRAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATTT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGATGA
GGCCGACTTTTACTGTCAAGGTGTGGGATTTCCCTACCCGACTCGGGGTCTGT
TCGGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCTAGGTGCGGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

375G06

SEQ ID NO:259

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYFSDYIHWVRQTPGQGFEMGMW
VNPDTGGTRIAOKFOGWMTRDMSNTTAYMELPRLRDDDTAVYCARDL
IGYDIYDRWGQTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAQ
SVLTQPPSMSVAPGKTAITCGGNERNKRHWYQQRPGQAPVLIYYDS
DRPSGIPERFSGSRSGNTALTISRVEAGDEADFYCQWDFLADEAMFGG
GTKLTVLGAAAH

SEQ ID NO:268

GAAAGTGAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGTCTCCTGTCAAGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGGACAGACCCCTGGACAAGGTTTGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCCGTGACACTGGTGGCAAGATACGGCCAGAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAAATGACCAGGGACATGTCCAACACCCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCAGGCTGAGAGACGACGACCGGCCGTATATTACTGTGCGGAGAGATCTA
ACTGGATACGACTACTACGACCGGTGGGCCACGGAAACCCTGGTCACCGT
CTCGAGTGGAGGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAG
GTGGCTTGGCGGTGGCGGAGGTGGCTTGGCGGTGGCGGAAGTGCACAG
TCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAATGTCACTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CACGATTACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGTACACTGGT
ATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATTATGATTCA
GACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTTGGCTCCCGCTCTGGGAA
CACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCGGGATGAGGCCGACT
TTTACTGTCAAGGTGGGATTCCTCGCCGACGAGCGGATGTTCGGCCGGA
GGGACCAAGCTGACCGTCTTAGTGGGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

376B10

SEQ ID NO:277

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSQASGYTFSDYYIHWVRQTPGQGFEMWG
VNPDTGGTRYAOKFOGIVMTRDMSNTTAYMELPLRDDDITAVYCARDL
TYDQYTAWGQGLVTVSSGGGGGGGSAQSVLTPPPSVSVAPG
KTATITCGGNFRNKRHWYQORPGQAPLVLIYDSDRPSGIPERFSGSR
SGNTATLISRVEAGDEADFYCSTEDPFDRLFGGGTKLTVLGAAAH

SEQ ID NO:286

GAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGTGACGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACGGGTGGACAGACCCAGGACAAGGTTTGTGATGGGATGG
GTCACCCCTGACACTGGTGGCAGAGATACGGCAGAAAGTTTCAGGGCTG
GGTCACAAATGACCAGGACATGTCCAACACCCACAGCCTACATGGAGCTGC
CCGGCTGAGAGACGACACGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGGTACGACCAGTACACGGCCCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCCGT
CTCGAGTGGAGCGCGGTTACGGCGGAGGTGGCTTGGCGGTGGCGGAA
GTGCACAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCACGATTAACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGCTGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGGATCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGTCGAGCCGGGATGA
GGCCGACTTTTACTGTAGCACCTTCGACCCCTTCACTGATCGTCCGCTGT
TCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCTAGGTGCGGCCGCACAT

FIG. 9(cont.)

354A08

SEQ ID NO:295

QVQLVQSGAEKPKGASVKVSCKASGYTFTDYMHWRQAPGQGLEWVGMIN
PYTGGAFAFAOKFRGRVTMRDTSINTAYMELSRIGSDDTAVYICAREPERF
GDSTGOVWGRGTWTVSSGGGGGGGSSRSQAQAVLTQPSVSGAPRQR
VTIISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSK
SGTSASLAITGLQAEDEADYICYHWDKEQSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:304

CAGGTCAGTTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATA
TGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGA GTGGGTGGGATGG
ATCAACCCTTATACTGGTGGCCATTCTATGCACAGAAGTTCGGGGCAG
GGTCACAATGACCAGGGACGTCCTCAACACAGCCTACATGGAGCTAA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTCCGAGAGAACCT
GAAAGATTCCGGGACTCCACGGGGCAGGICTGGGGCCGGGGGACAAATGGT
CACCGTCTCGAGTGGGGGGGGGTTTCAGGGGGAGGTGGCTCTGGCCGTA
GCAGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAAGGCAGAGGTCACCATCTCCTGCACCTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCTACCACCTGGGACAAGGAGC
AGAGTGGTTATGCTTCGGAACTGGGACCCAGCTCACCCGTTTAAAGTGG

FIG. 9(cont.)

355B06

SEQ ID NO:313

EVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSCOASGYTFTDYMHMWVROAPGQGLEWVGWI
NPYTGSAFYAQKFRGRATMTRNTSINTAYMELSRGLGSDDTAVYYCAREPEK
FGESSGQLWGRGTWVTISSGGGGGGGGSSAQAQAVLTOPSSVSGAPGQ
 RVTISCTGSSSNIGPGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGDSNRPSGVPDRFSGS
 KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCOSYDSGLSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO:322

GAAGTGCAGCTGGTGCACTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGTACGGCTCTGGATACACCTTCACCCGACTACTATA
TGCACTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGTGGGGTGG
ATCAACCCTTATACTGGTAGCCATTCATGCACAGAAGTTCGGGGCAG
 GGCCACAATGACCAGGAACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGA
 GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTCCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGGGAGTCCAGCGGCCAGTGTGGGGCCGGGGACAATGGT
 CACCATCTCGAGTGGAGGGCGGGTTCAGGGCGGAGGTGGCTCTGGCCGTA
 GCGGAAGTCCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCTCCTCAGTGTCTGGGCC
 CCAGGGCAGAGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
 AACTCCTCATCTATGGTGTACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCCGA
 TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
 CCAGGCCGAGGATGAGGCTGATTTATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCGGCC
TGAGTGGTTATGTCTCCGGAACCTGGGACCCAGCTCACCCGTTTAAAGTGGC

FIG. 9(cont.)

355E04

SEQ ID NO: 331

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYMHVVRQAPGQGLEWVGWI
NPYTGGAFYAOKFOGRVTMTRDTSINTAYMELSRLGSDDTAVYYCAREPEK
FDSPNAEIWGRGTMVTISSEGGSGGGGSSAQAQAVLTQPSVSGAPGQ
RVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGS
KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCOSYDSSLSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO: 340

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAAAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTCACCCCTACTATA
TGCACCTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGTGGGATGG
ATCAACCCCTTACTGGTGGCGCATCTATGCACAGAAGTTCAGGGCAG
GGTCACAAATGACCAGGGACAGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTATTATTGTGGAGAGAACCCT
GAAAAATTCGACTCGCCGAACGCCGAGATCTGGGGCCGGGGACAATGGT
CACCATCTCGAGTGAAGCCGGGGTTCAGGGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGTCACCATCTCCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTATAGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCCTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCCTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGTCTTCGGAACCGGGAACCCAGCTCACCGTTTTAAGTGGC

FIG. 9(cont.)

356A11

SEQ ID NO: 349

QVQLVQSGAEVKKPKASVKVSKASGYFTFTNYMHVVRQAPGQGLEWVGWI
NPYTGSAFYAOKFRGRVTMTRDTSINTAYMELSRIGSDDTAVYYCAREPEK
FDSDDSDVWGRGTMVTVSGGGSSGGSSGSAQAVLTPPSVSGAPGQR
VTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLIYGDSSRPSGVPDRFSGSK
SGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDNLSGYVFGTGTQLTVLSA

SEQ ID NO: 358

CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAACTACTATA
TGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCCCTTATACTGGTAGCGCATTCATGCACAGAAAGTTTCGGGGCAG
GGTTACAATGACCAGGGACACGTCATCAACACAGCCACATGGAGCTGA
GCAGACTGGGATCTGACGACACGGCCGTGTTATTTGTGGGAGAGAACCT
GAAAAATTCGACTCCGACGACTCCGACGCTGGGGCCCGGGGACAAATGGT
CACCGTCTCGGGTGGAGGGCGAGTTCAGGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
GCGGAAGTGACAGGCTGTGCTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGGCAGAGGTCACCACTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACAATCGG
GGCAGGTTATGGTGTAACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCATCATCTATGGTGACAGCAGTCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCTCCCTGGCCAATCAGTGGGT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCCAGTCCCTATGACAAACAGCC
TGAGCGGTTATGCTCTCGGAACTGGGACCCAGCTCACCCGTTTAAAGTGGC

FIG. 9(cont.)

GIL01

SEQ ID NO:367

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSFYMSWIRQAPFGKLEWVSAIS
GSGSTYYADSVKGRITISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLWVWD
PLDYWGRGTLVTVSSGGSGGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRTIT
CRASEGIYHWLAWYQQKPKAPKLLIYKASSLASGVPSPRFSGSGSDTFTLT
ISSLPDDFATYYCQQYSNYPLTFGGGKVEIKRA

SEQ ID NO:376

CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
 CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTCAGTGACTACTACA
 TGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGGCTCAGCT
ATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGIGAAGGGCCG
GATCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGAGAGGGCTT
TGGGTTGGGATCCTTTGACTACTGGGCAGAGAACCCTGGTCACCGT
CTCTCAGGTGGAGGGGTTCAGCGGAGGTGGCAGCGGGCTGGCCGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCTCCACCCCTGTCTGCATCTGTTGA
GACAGAGTCAACCATCACCTGCCGGCCAGGAGGGTATTTATCACTGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAGCCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGCCCTCTAGTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGA
TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATATAGTAATTACCGCTCACTTTCGGCG
GAGGGACCAAGGTGGAGATCAACCGTGCC

FIG. 10

GIL16

SEQ ID NO:385

QVLVQSGAEVKKPGASVKVKASGYFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI
SAYTGNINVAOKFOGRVTMTTDTSTSTAYNELRLSRDDTAVYYCARDRGY
YDAFDIWGQGLIVTVSSGGGGGGGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDV
TITCRASEGIYHHLAWYQQKPKAPKLLIYKASSLASGVPSRFSGSGSGTE
FTLTISSLQPD~~DF~~FATYYCQQYSNYPLTFEGGGTKVEIKRA

SEQ ID NO:394

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGCTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGG
ATCAGCGCTTACACTGGTAACACAACTATGCACAGAAAGTCCAGGGCAG
 AGTCACCATGACCCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACCTGA
 GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTTTGATACTGGGGCCAAAGGACCCCTGGTCA~~CC~~GT
 CTCCTCAGGTGGAGCGGTTCAGGGGAGGTGGCAGCGGGGTGGCGGAT
 CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTGGGA
 GACAGATCACCATCACCTGCCGGGCCAGTGAGGGTATTTATCACATGGTT
 GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTAAACCTCCTGATCTATA
AGGCCTCTAGTTTAGCCAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGGGCCAGTGGGA
 TCTGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
 TGCAACTTATTACTGCCAACAAATATAGTAAATATCCCGCTCACCTTCGGCGG
 GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAACGTGCC

FIG. 10(cont.)

GIL45

SEQ ID NO:403

QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMVWRQAPKGLWVAHI
WYDGSNEKYADSVKGRMTVSRDMSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCATEQHW
ITAFDIWKGKTLVTVSSGGGSGAGSGGGQSALTPASVSGSPGQSIT
ISCTGTSSDVGGNYVSWYQQHPKAPKLMIEGSKRPSGVSNRFSGSKSG
NTASLTIISGLQAEADYYCSSYTRSTRVFGGTKLTVLGA

SEQ ID NO:412

CAGATGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT
CCCTGAGACTTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGG
CATGTACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCA
CATATTTGGTATGATGGAAGTAAATGAAAAGTATGCAGACTCCGTGAAGG
GCCGAATGACCGTCTCCAGAGACAATCCAAGAACACCGTTGTATTTGCCA
AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGACACGGCTGTGTATTACTGTGGACA
GAGCAACACTGGATTACTGCTTTTGATATCTGGGGCAAGGCCACCCCTGG
TCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGGCCAGGTGGCAGCGGGGG
TGGCGGATCACAGTTCGGCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCT
CCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACCTGGAACCCAGCAGTGACGTIG
GTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGCCCC
CAAACTCATGATTTATGAGGGCAGTAAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAAT
CGTTCTTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCTCCCTGACAATCTCTG
GGCTCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTAATTACTGCAGCTCATATACAAC
CAGGAGCACTCGAGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTAGGT
 GCG

FIG. 10(cont.)

GIL60

SEQ ID NO: 421

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMNWVRQAPKGLEWVSG
VNWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARGW
YSGSEYFGYWRGTLVTVSSGGGSGGGGSAQAALTQPASVSGS
PGQSITISCTGASGDVGAYNEVSWYQQHPGKPKLIYDVKRPSGVSNR
FSGSKSGNTASLTIISGLQAEDEADYYCSSYTSFSVVFGGGTKLTVLGA

SEQ ID NO: 430

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGACGATTATGGCA
TGAACTGGGTCGGCCAAGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGT
GTTAATTGGAATGGTGGTACCAGAGATTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAAATGA
ACAGTCTGAGAGCCCGGACACGGCCTTGTATCACTGTCCGAGAGGATGG
TATAGTGGGAGCTTCTACTACTTTGGCTACTGGGGCCGAGGAACCCCTGGT
CACCGTCTCGAGTGGAGCCGGCGGTTCAGGGGAGGTGGCTCTGGCCGGTG
GCGGAAGTGCACAGGCTGGCTGACTCAGCCGGCCCTCCGTGTCTGGGTCT
CCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAGCCAGCCGTTGACGTTGG
TGCTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAGCCCCCA
AACTCAATAATTTATGATGTCAATAAAGGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGC
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTGACCATCTCTGGGCT
CCAGGCCGAGGACGAGGCTGATTATACTGCAGCTCATATACAAGCACCT
TCTCTGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGCTCACCCGTCCTAGGTGGC

FIG. 10(cont.)

GIL68

SEQ ID NO: 439

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSDYIHWVRQAPGQGLEWMGWV
NPDTGGTRYAOKFOGRVTMRDMSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARDLTG
FDPEDIWGQGLVTVSSGGGGGGGGSSASSVLTPPPSVSVAPGKTA
RI¹TCGGNFRNKRWHYQQKPGQAPLVLIYYDSDRPSGI²PERFSGRSRGNT
ATLISRVEAGDEADYYCQWDSSTDRPLFGGGTKLTVLGA

SEQ ID NO: 448

CAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCCTC
AGTGAAGGTCCTGTAAGGCTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGGTTGGAGTGGATGGGATGG
GTCACCCCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCCGAGAAGTTTCAGGGCCG
GGTCACAA¹TGACCCAGGGACATGTCCA²TCTCCACAGCCTACATGGAGCTGT
CCAGGCTGAGAAGCGACGACCGGCCGTATATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGATTTGATCCCTTTGATA¹CTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCA²CCGT
CTCGAGTGGAGGGGGGGTTCAGGGGAGGTGGCTCTGGCCGGTGGCGGAA
GTGCATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCA¹GTGGCCCCCAGGA
AAGACGGCCCGCATTACCTGTGGGGGAACAAC²TTCCGAATAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTCTCGTGGTCA¹TATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAGGCCCGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTCAAGGTGTGGGATAGTAGTACTGATCGTCCGCTGT
TCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCTTAGGTCCG

FIG. 10(cont.)

GII.92

SEQ ID NO: 457

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYMHWRQAPGQGLEWVGI
NPYTGGAIFYAQKFRGRVTMRDTSISTAYMELSRLSRDDTAVYYCAREPEK
FDWGGDNWGRGTLVTVSSGGGGGGGSAQAVALTQPPSVSGAPGQ
RVTISCTGSSSNIGAGYGVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRNRPVGVDFRFSGS
KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCOSYDSSLSGYVFGGGTQLTVLSA

SEQ ID NO: 466

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTCTGGATACACCTTCAACGACTACTATA
TGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGTGGGATGG
ATCAACCCTTATACTGGTGGGCATTCTATGCACAGAAGTTTCGGGGCAG
GGTCACAAATGACCCAGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTATTATTGTCCGAGAGAACCT
GAAAAATTCGATTTTGGGGGGTGACAACTGGGGCCGGGGACATTGGT
CACCGTCTCGAGTGGAGGGCGCGGTTCAGCCGGAGTGGCTCTGGCCGTG
GCGAAGTGCACAGGTGTGCTGACTCAGCCGCCGTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGCGAGGGTCACCATCTCTGCACCTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCCA
AACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCCGA
TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTAATTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGTCCTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCGTTTAAAGTGCC

FIG. 10(cont.)

062A09

SEQ ID NO:475

Q V Q L V Q S G A E V Q A K K P G Q G A S V K V S C K A S G Y T
F T S Y G I S W V R Q A P T M T T D T S T A Y S A Y T G
N T N Y A Q K F Q A V Y G R Y C A R D R G Y Y D A F D I W G Q R G
S L R S D D T A V G G S G D R V T I T C R A S S L A S G S D I Q M T Q
T L V T V S S A S V G G D R L L I Y K A S S L A S G S E G I Y H W L A
S P S T L S A S V G K A P K L T I S S L A S G V P S R R F
W Y Q Q K P G K A F T L T I S S L A S G V P S R R F
S G S G S G T E F T L T I S S L A S G V P S R R F
M G E Y N A T F G G T K V E I K R

SEQ ID NO:484

CAGGTGCAGCTGGTGCAGCTGGAGCTGGAGTGAAGAGCCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGTTATGGTA
TCAGTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGATGG
GTCCAGGCTTACACTGGTAAACACAACCTATGCACAGAAGTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAACCTGA
GGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGAGATCGT
GGATACTATGATGCTTTTGATACTGGGGCCCAAGCCACCTGGTCACCGT
CTCCTCAGGTGGAGGGTTCCAGGGAGGTGGCAGCGGGGGTGGCCGGAT
CGGACATCCAGATGACCCAGTCTCTCCACCTGTCTGCATCTGTGGA
GACAGATCACCATCACCTGCCGGCCAGTGGGGTATTTATCACATGGTT
GGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAGCCCTAAACTCCTGATCTATA
AGGCCCTTAGTTAGCCAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGGCCAGTGGGA
TCTGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTT
TGCAACTTATTACTGCCAACAAATGGGGGAGTACACGCCACCTTCGGCG
GAGGACCAAGGTGGAGATCAAACGT

FIG. 10(cont.)

087B03

SEQ ID NO:493

E V Q L V E S G G Q A P G V V R P G G S L R L S C A A S G F T F D
D Y G M N W V R R Q I S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D
A A S V K G C A R G G W Y S G A A W N M G Y L W G R G T L V T V S
T A L Y H C A R G G S G G G A Q A L T Q P A S V S G S
S G G G S I T I S C T G A S G D V G A Y N F V S W Y Q Q H P G
P G Q S I I I Y D V N K R P S G V S N R F S G S K S G N T A
K A P K L I I Y Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G
S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y T S T F S V V F G G
G T K L T V L G

SEQ ID NO:502

G A G T G C A G C T G G T G G A G A G C G G G G G A G G T G T G T A C G G C C T G G G G G G T C
C C T G A G A C T C C C T G T G C A G C C T C T G G A T T C A C C T T T G A C G A T T A T G G C A
T G A A C T G G G T C C G C C A A G C T C C A G G A A G G G C T G G A G T G G G T C T C T G G T
G T T A T T G G A T G G T G T A C C A G A G A T T A T G C A G C C T C C G T G A A G G G C C G
A T T C A C C A T C T C C A G A G A C A C G C C A A G A A C T C C C T G T A T C T G C A A T G A
A C A G T C T G A G C C C G A G G A C A C G C C T T G T A T C A C T G T G C G A G A G A T G G
T A T A G T G G G C C G G T G G A C A T G G G C T A C T G G G C C C A G G A A C C C T G G T
C A C C G T C C C T C A G G A G G C G G G T T C A G G C G G A G G T G G C T C T G G C G G T G
G C G G A G T G C A C A G G T G C G T G A C T C A G C C G G C C T C C G T G T C T G G G T C T
C C T G G A C A G T C G A T C A C C A T C T C C T G C A C T G G A G C C A G C G G T G A C C T G G
T G C T T A A A C T T T G T C C C T G G T A C C A C A C A C C C A G C C A A A G C C C C C A
A A C T A T A A T T T A T G A T G T C A A T A A G C G G C C C T C A G G G T T T C T A A T C G C
T T C T G G C T C C A G T C T G G C A C A C G G C C T C C C T G A C C A T C T C T G G G C T
C C A G G C C G A G G A C G G T G A T T A T T A C T G C A G C T C A T A T A C A A G C A C C T
T C T C T G T G G T A T T T G G C G G A G G A C C A A G C T G A C C G T C C T A G G T

FIG. 10(cont.)

166B06

SEQ ID NO:511

Q V Q L V Q S G A E R Q R Y Y A Q K F Q G
F S D Y Y I H W V R Q R Y Y C A V C A R D L T G F D I W G Q G
G T R Y A Q K F Q G
R L R S D D T A V Y Y G G S S G K T A R I Y Y D S D R P S G I P E R F
T L V T V S S G G S S G K T A R I Y Y D S D R P S G I P E R F
Q P P S V S V A P G Q A P T A T L T I S R V E A G D E A D Y C Q V
W Y Q Q K P G Q A P T A T L T I S R V E A G D E A D Y C Q V
S G S R S G N T A T L T I S R V E A G D E A D Y C Q V
W D L F N D N G V F G G T K L T V L G

SEQ ID NO:520

CAGTCCAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAGGTCCTGTAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCAGTGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGTTGGAGTGGATGGATGG
GTCACCCCTGACACTGGTGGCACAAAGATACCGCCAGAACTTCAGGGCCG
GGTCACAATGACCAGGGACATGTCCATCTCCACAGCCTACATGGAGCTGT
CCAGGCTGAGAAGCGACACGCGCTATATTACTGTGGAGAGATCTA
ACTGGATTGATCCTTTTGATATCTGGGGCCAGGAAACCCCTGGTCACCGT
CTCCTCAGGAGGGCCAGTTCAGTGGAGTGGCTCTGGCGGTGGCGAA
GTGATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCACTGGCCCCAGGA
AAGACGGCCCGCATTACCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGT
ACACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTCTGGTCATCTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTTGGCTCCCGC
TCGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGTCGAGGCCGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTCAAGTGTGGGATCTCTCAACGACAACGGCGTGT
TCGGGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGGT

FIG. 10(cont.)

166G05

SEQ ID NO:529

Q V Q L V Q S G A E V K A P K P G Q G A S V K V S C K A S G Y T
 F S D Y Y I H W V R Q A P K A P G Q T R D L T G E M S I S T A Y M E L S
G T R Y A Q K F Q R Y C A R G G S G G G S G G G S A S T A Y M E L S
 R L R S D D T A V Y G G G S G G K T A R I T C G G N F R N K R V H
 T L V T V S S V A P G K T A R I T C G G N F R N K R V H
 Q P P S V S V A P G Q A P V L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V
 W Y Q Q K P G Q A P V L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V
S G S R S G N T A T F L T I S R V E A G D E A D Y Y C Q V
 W D F L T D S G S F G G T K L T V L G

SEQ ID NO:538

CAGGTCAGCTGGTGAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTCCTCTGTAAGGCTTCTGGATACACCTTCAGCGATTACTATA
TTCACTGGGTGGCAGGCCCTGGACAAGGTTGGAGTGGATGGGATGG
GTCAACCTGACACTGGTGGCACAAGATACGGCAGAGTTTCAGGGCCG
 GGTACAATGACCAGGGACATGTCCATCTCCACAGCCTACATGGAGCTGT
 CCAGGCTGAGAAGCCGACACGGCCGTATTACTGTCCGAGAGATCTA
ACTGGATTGATCCTTTTGATACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT
 CTCTCAGGAGGGGGGTTTCAGGGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCGGAA
 GTGCATCGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCACTGAGTGGCCCCAGGA
 AAGACGGCCCGCATTCCTGTGGGGAAACAACCTTCGAAATAAAGAGT
 AACTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCCTGTCTGGTCACTATT
ATGATTCAGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCCGC
TCTGGGAACACGGCCACCTGACCATCAGCAGGTCGAGCCGGGGATGA
GGCCGACTATTACTGTCAAGGTGGGATTTCCTCACCGACTCGGGGTCTGT
 TCGGGGAGGGACCAAGCTGACCCCTCTAGGT

FIG. 10(cont.)

354A08

SEQ ID NO: 547

Q V Q L V Q S G A Q S A S V K V S C K A S G Y T F T
D Y Y M H W V R Q A E W V V I N P Y T G A F F Y
A Q K F R G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D
T A V Y Y C A R E P E R F G D S T G Q V W G R G T L V S D
S G G G S G G S R S A Q A V L T Q P P S V S G A
P G Q R V T I S C T G S S S N I G A G Y G V Q Q L P G
T A P K L L I Y G N S N R P S G V P D R F S G S K S G T S A
S L A I T G L I Q A E D E A D Y Y C Y H W D K E Q S G Y V F
G G T Q L T V L G

SEQ ID NO: 556

CAGGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCGGATACACCTTCACCGACTACTATA
TGCACTGGGTCCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCTTATACTGGTGGCCATTCTATGCACAGAGTTCGGGSCAG
GGTCACAATGACCAGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTTATTGTCCGAGAGACCT
GAAAGATTCGGCGACTCCACGGGGCAGGTCCTGGGGCCGGGGACATTGGT
CACCGTCTCCTCAGGGGGCGGGTTCAGGGGAGGTGGCTTGCCGGETA
GCAGAAGTCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCC
CCAGGCAGAGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCAGGAACAGCCCCCA
AACTCTCATCTATGGAACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGA
TTCTTGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGTACCCTGGGACAAGGAGC
AGAGTGGTTATGCTTCGGAGGTGGGACCCAGCTCACCGTCCCTAGGT

FIG. 10(cont.)

355B06

SEQ ID NO:565

Q V Q L V Q S G A E V K A R G A S L D T S V K V S V G W I A S C K A S G Y T
 F T D Y Y M H W V R Q A V R G R Y Y G G Q R V Q A P T M T R G Q G L E T S I S T A Y M E L S
 S A F Y A Q K F R A V S S G A P G G S G S G S E S S G Q L W G
 R L R S D T V S S G A P G Q R V T I S C T G S S A Q A V
 R G T L V P S V S Q Q L P G T A P K L L I S C T G S S S N I G A
 L T Q P P H W Y Q Q L P G T S A S L A I T G L Q A E D E A D
 G Y G V H S G S K S G L S G Y V F G G T Q L T V L G
 V P D R F S G S K S G L S G Y V F G G T Q L T V L G
 Y Y C Q S Y D S G L S G Y V F G G T Q L T V L G

SEQ ID NO:574

CAGGTCCAGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGTCTCCTGCAAGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATA
 TGCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGGTGGATGG
 ATCAACCCTTATACTGGTAGCGCTTCTATGCACAGAAGTTTCGGGGCAG
 GGTCAATGACCCAGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
 GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTTATGTCGAGAGACCT
 GAAAAATTCGGCGAGTCCAGCGGCCAGTTGTGGGGCCGGGGACATTGGT
 CACCGTCTCTCAGGAGGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTA
 GCGGAAGTGCACAGGCTGTCTGACTCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCC
 CCAGGGCAGAGGTACCATCTCCTGCACCTGGAGCAGCTCCAACATCGG
 GGCAGGTTATGGTGTACACTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
 AACTCCTCATCTATGGTGCAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCCGA
 TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
 CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCCAGTCCCTATGACAGCGGCC
 TGAGTGGTTATGCTTCGGAGGTGGACCCAGCTCACCGTCCCTAGGT

FIG. 10(cont.)

355E04

SEQ ID NO:583

Q V Q L V Q S G A E V Q A E S G A S V K V S C K A S G Y T
 F T H Y Y M H W V R Q R Y G R Q G L E T S I S T A N P Y T G
 G A F Y A Q K F Q T A V Y G G S G S G S G S G S G S G S G S G S
 R L R S D D T V S S E G A P G G Q R V T I S C T G S S A Q A V
 R G T L V T V S S G A P G G Q R V T I S C T G S S A Q A V
 L T Q P P S V S G A P G G Q R V T I S C T G S S A Q A V
 G Y G V H W Y Q Q L P G T A S L A I T T G L Q A E D E A D
 V P D R F S S G S L S L S G Y V F G G G G G G G G G G G G G G G
 Y Y C Q S Y D S S L S G Y V F G G G G G G G G G G G G G G G

SEQ ID NO:592

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCCACTACTATA
 TGCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAAGTGGGTGGGATGG
ATCAACCCTTATACCTGGTGGGCACTTCTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAG
 GGTCAATGACAGGGACCGTCCATCAGCACAGCCATCATGGAGCTGA
 GCAGACTGAGATCTGACGACACGGCCGTGATTTATGTCCGAGAGAACCT
 GAARAATCGACTGCGCGAACCGCGAGATCTGGGGCCGGGGACATTTGGT
 CACCGTCTCCTCAGAAGGGGGGTTTCAGGGGAGGTGGCTTGGCGGTA
 GCGGAAGTGCACAGGCTGTGCTGACTCAGCCCGCTCAGTGTCTGGGGCC
 CCAGGGCAGAGGTCACCATCTCCTGACTGGGAGCAGCTCCAACATCGG
 GGCAGGTTATGGTGTACTGTGACCTGGTACCAACAGCTTCCAGGAACAGCCCCA
 AACTCCTCATCTATGGTACAGCAATCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCCGA
 TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCT
 CCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTTACTGCCAGTCTTATGACAGCAGCC
TGAGTGGTTATGCTTCGGAGGTGGACCCAGCTCACCGTCTTAGT

FIG. 10(cont.)

368D04

SEQ ID NO:619

EVQLVESGGGVVRRPGGSLRLSCAASGFTFDYGMNWVRQAPGKGLEWVSGV
NWNGGTRDYAASVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCARGWYS
GAAWNMGYWRGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSAQA
ALTPASVSGSPGQSIITISCTGASGDVGAYNFVSMYQQHPKAPKLIIDV
NKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIISGLQAEDEADYCASLVSDFSVVFGG
TKLTVL

SEQ ID NO:628

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGAGGGCGTGGTGAGACCAGGGCGCA
GCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGACGACTACGG
CATGAACTGGGTAGGCAGGCCCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCC
GGCGTGAACTGGAACGGCGGCACCAGAGACTACGCCGCCTCTGTGAAGG
GCAGATTCACCATCAGCCGGGCAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA
GATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCCCTGTACCACTGCGCCAGA
GGCTGGTACAGCGGAGCCGCCTGGAAACATGGGCTACTGGGGCAGAGGCA
CCCTGGTGACCGTGTCCAGCGGGAGGGCGGTTCAGCGGGAGGTGGCTC
TGGTGGTAGCGGAGGTGGCTTGCCGGTGGCGGAGGTGGCTTGGCGGT
GGCGGAAGTGCACAGGCCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGGTGTCTGGCA
GCCAGGCCAGAGCATCACCATCACTGACCCGCGCCAGCGGGGATGT
GGGGCCTACAACTTCGTGCTTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAGGCC
CCCAAGCTGATCATCTACGACCGTGAACAAGAGACCCAGCGCGGTGTCCA
ACAGATTCAGCGGCAGCAAGAGCGGCAACCCCGCCAGCCTGACCATCAG
CGGACTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCGCCAGCCTGGTG
TCCGACTCAGCGTGGTGTTCGCCGGAGGCCAACCAAGCTGACCCGTGCTG

FIG. 10(cont.)